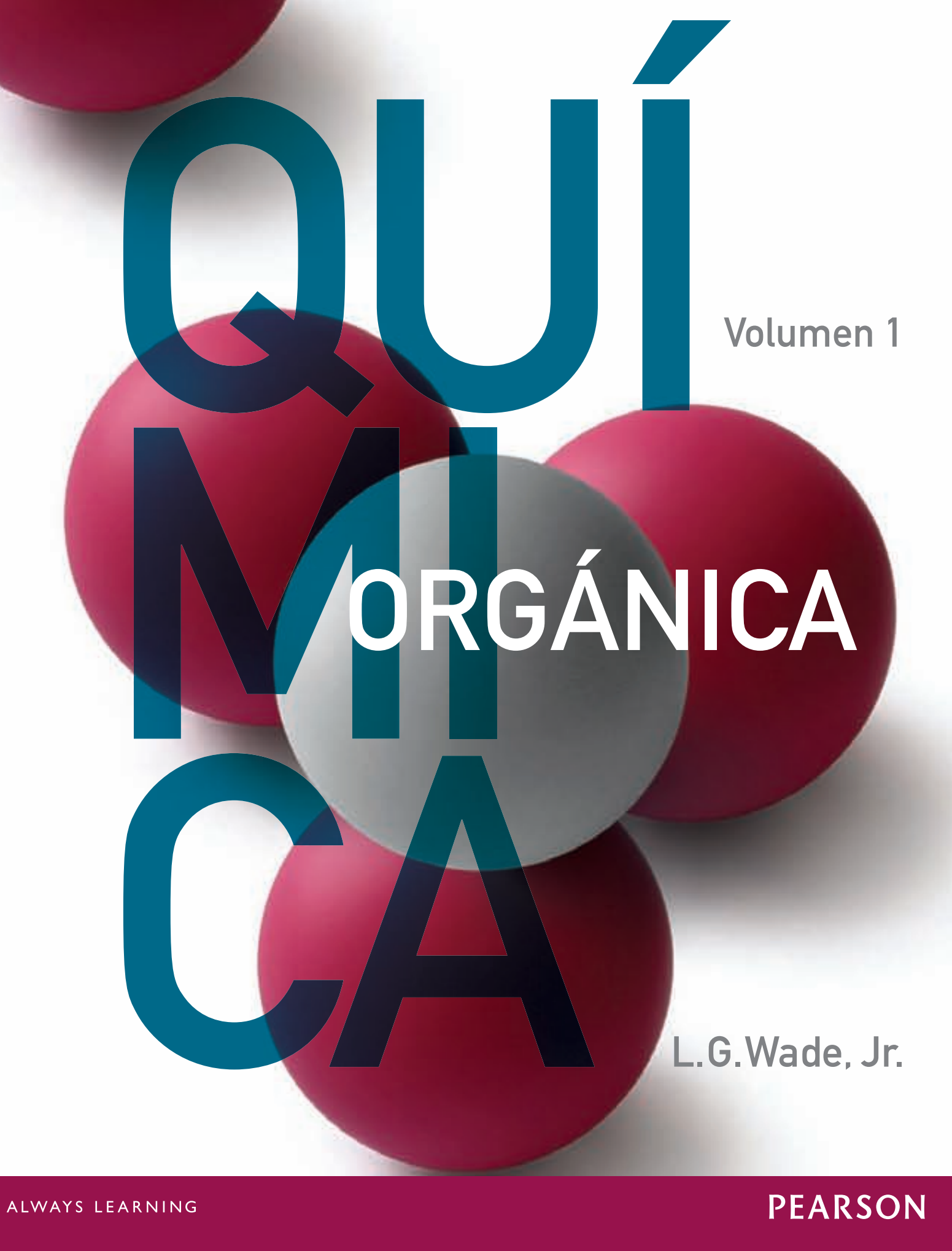




Quí

Volumen 1

MORGÁNICA

CA

L.G.Wade, Jr.

Compuestos orgánicos y grupos funcionales comunes

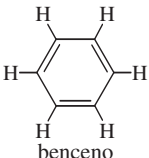
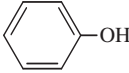
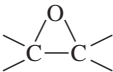
Clase de compuesto	Estructura general	Grupo funcional	Ejemplo
alcanos	$R-H$	ninguno	$CH_3CH_2CH_2CH_3$ butano
haluros de alquilo	$R-X$	$X = F, Cl, Br \text{ o } I$	$CH_3CH_2CH_2Cl$ 1-cloropropano
alquenos	$R-CH=CH-R'$	enlace doble carbono-carbono	$CH_3CH_2-CH=CH_2$ but-1-eno
alquinos	$R-C\equiv C-R'$	enlace triple carbono-carbono	$CH_3-C\equiv C-CH_3$ but-2-ino
compuestos aromáticos		anillo de benceno, también dibujado 	 benceno
alcoholes	$R-OH$	grupo hidroxilo	CH_3CH_2-OH etanol
fenoles	$Ar-OH$	grupo hidroxilo en un anillo aromático	 fenol
tioles	$R-SH$	grupo sulfhidrilo	CH_3-SH metanotiol
éteres	$R-O-R'$	oxígeno entre dos grupos alquilo	$CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$ éter dietílico
epóxidos		éter en un anillo de 3 miembros	 1,2-epoxiciclohexano
cetonas	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R'$	grupo carbonilo	$CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$ acetona
aldehídos	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$	grupo carbonilo	$CH_3CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$ propanal
ácidos carboxílicos	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$	grupo carbonilo	$CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$ ácido acético
ésteres	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R'$	grupo alcóxicarbonilo	$CH_3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2CH_3$ acetato de etilo
amidas	$R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH_2$	grupo carboxamida	$H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N(CH_3)_2$ <i>N,N</i> -dimetilformamida
aminas	$R-NH_2$	grupo amino	$CH_3CH_2-NH_2$ etilamina
nitrilos	$R-C\equiv N$	grupo ciano	$CH_3CH_2-C\equiv N$ propionitrilo
nitroalcanos	$R-NO_2$	grupo nitro	$CH_3CH_2-NO_2$ nitroetano

Tabla periódica de los elementos

6

C

12.01

Carbono

Número atómico

Símbolo del elemento

Masa atómica*

Nombre del elemento

PERIODO																		Gases nobles	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	8A	
1A	2A	3B	4B	5B	6B	7B	8B					1B	2B	3A	4A	5A	6A	7A	
1 H 1.008 Hidrógeno	2 He 4.003 Helio	3 Li 6.941 Litio	4 Be 9.012 Berilio	5 B 10.81 Boro	6 C 12.01 Carbono	7 N 14.01 Nitrógeno	8 O 16 Oxígeno	9 F 19.00 Flúor	10 Ne 20.18 Neón	11 Na 22.99 Sodio	12 Mg 24.31 Magnesio	13 Al 26.98 Aluminio	14 Si 28.09 Silicio	15 P 30.97 Fósforo	16 S 32.07 Azufre	17 Cl 35.45 Cloro	18 Ar 39.95 Argón		
2 K 39.10 Potasio	3 Ca 40.08 Calcio	4 Sc 44.96 Escandio	5 Ti 47.867 Titanio	6 V 50.94 Vanadio	7 Cr 52.00 Cromo	8 Mn 54.94 Manganeso	9 Fe 55.85 Hierro	10 Co 58.93 Cobalto	11 Ni 58.70 Níquel	12 Zn 65.39 Zinc	13 Ga 69.72 Galio	14 Ge 72.64 Germanio	15 As 74.92 Arsénico	16 Se 78.96 Selenio	17 Br 79.90 Bromo	18 Kr 83.80 Kriptón			
3 Rb 85.47 Rubidio	4 Sr 87.62 Estroncio	5 Y 88.91 Itrio	6 Zr 91.22 Zirconio	7 Nb 92.90 Niobio	8 Mo 95.94 Molibdeno	9 Tc (98) Tecnecio	10 Ru 101.07 Rutenio	11 Rh 102.9 Rodio	12 Pd 106.4 Paladio	13 Cd 112.4 Cadmio	14 In 114.8 Indio	15 Sn 118.7 Estano	16 Sb 121.8 Antimonio	17 Te 127.6 Telurio	18 I 126.9 Yodo	19 Xe 131.3 Xenón			
4 Cs 132.9 Cesio	5 Ba 137.327 Bario	6 La 175.0 Lutecio	7 Hf 178.5 Hafnio	8 Ta 180.9479 Tantalio	9 W 183.84 Wolframio	10 Re 186.2 Renio	11 Os 190.23 Osmio	12 Ir 192.2 Iridio	13 Pt 195.1 Platino	14 Hg 200.6 Mercurio	15 Tl 204.4 Talio	16 Pb 207.2 Plomo	17 Bi 209.0 Bismuto	18 Po (209) Polonio	19 At (210) Astatio	20 Rn (222) Radón			
5 Fr (223) Francio	6 Ra (226) Radio	7 Lr (262) Lawrencio	8 Rf (261) Rutherfordio	9 Db (262) Dubnio	10 Sg (266) Seaborgio	11 Bh (264) Bohrio	12 Hs (269) Hassio	13 Mt (268) Meitnerio	14 Ds (281) Darmstadtio	15 Rg (272) Roentgenio	16 Cf (251) Californio	17 Es (252) Einstenio	18 Fm (257) Fermio	19 Md (258.10) Mendelevio	20 No (259) Nobelio				

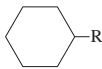
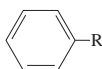
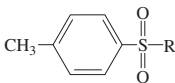
* Serie de los lantánidos:

+ Serie de los actínidos:

57 *La 138.9 Lantano	58 Ce 140.1 Cerio	59 Pr 140.9 Praseodimio	60 Nd 144.2 Neodimio	61 Pm (145) Prometio	62 Sm 150.4 Samario	63 Eu 152.0 Europio	64 Gd 157.3 Gadolinio	65 Tb 158.9 Terbio	66 Dy 162.5 Disprosio	67 Ho 164.9 Holmio	68 Er 167.3 Erbio	69 Tm 168.9 Tulio	70 Yb 173.0 Iterbio
89 +Ac (227) Actinio	90 Th 232.0 Torio	91 Pa 231.0 Protactinio	92 U 238.0 Uranio	93 Np (237) Neptunio	94 Pu (244) Plutonio	95 Am (243) Americio	96 Cm (247) Curio	97 Bk (247) Berkelio	98 Cf (251) Californio	99 Es (252) Einstenio	100 Fm (257) Fermio	101 Md (258.10) Mendelevio	102 No (259) Nobelio

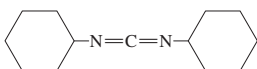
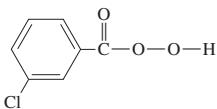
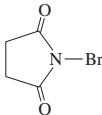
*Entre paréntesis están los números de masa de los isótopos más estables o mejor conocidos de los elementos radiactivos.

Grupos comunes en química orgánica

Abreviatura de los grupos orgánicos	Significado	Estructura
Ac	acetilo	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
	alilo	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}$
Boc	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
Bn	bencilo	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{R}$
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$
<i>i</i> -Bu	isobutilo	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}$
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{R}$
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{R}$
Bz	benzoílo	$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
Cbz (o Z)	benciloxicarbonilo	$\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
Et	etilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{R}$
<i>c</i> -Hx	ciclohexilo	
Me	metilo	CH_3-R
Ph	fenilo	
Pr	propilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$
<i>i</i> -Pr	isopropilo	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{R}$
Sia	<i>sec</i> -isoamilo	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{R}$
THP	tetrahidropiranilo	
Ts	<i>para</i> -toluensulfonilo, "tosilo"	
	vinilo	$\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{R}}{\text{C}}-\text{H}$

No todas estas abreviaturas se emplean en este texto, pero se ofrecen como referencia.

Reactivos y disolventes comunes

Abreviatura	Significado	Estructura
Ac ₂ O	anhídrido acético	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
DCC	diciclohexilcarbodiimida	
DIBAL o DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio	$[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2]_2\text{AlH}$
DME, "glima"	1,2-dimetoxietano	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$
diglyme	éter bis(2-metoxietílico)	$(\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DMSO	sulfóxido de dimetilo	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{CH}_3$
EtOH	etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
EtO ⁻	ion etóxido	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}^-$
Et ₂ O	éter dietílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
HMPA, HMPT	hexametiltriámina del ácido fosfórico o hexametilfosforamida	$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}=\text{O}$
LAH	hidruro de litio y aluminio	LiAlH_4
LDA	diisopropilamido de litio	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^- \text{Li}^+$
MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico	
MeOH	metanol	CH_3OH
MeO ⁻	ion metóxido	CH_3-O^-
MVK	metilvinilcetona	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida	
PCC	clorocromato de piridinio	$\text{pyr} \cdot \text{CrO}_3 \cdot \text{HCl}$
Pyr	piridina	
<i>t</i> -BuOH	alcohol <i>ter</i> -butilico	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$
<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -butóxido de potasio	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^- \text{K}^+$
THF	tetrahidrofurano	
TMS	tetrametilsilano	$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$

QUÍMICA ORGÁNICA

Volumen 1

Séptima edición

L.G. Wade, Jr.

Whitman College

TRADUCCIÓN

Ma. Aurora Lanto Arriola

*Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional*

Laura Fernández Enríquez

*División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Universidad Autónoma Metropolitana*

REVISIÓN TÉCNICA

Héctor García Ortega

José Norberto Farfán García

Blas Flores Pérez

Fernando León Cedeño

José Manuel Méndez Stivalet

Alfredo Vázquez Martínez

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Juan Manuel Juárez Ruiz

*Departamento de Química
Universidad de Guanajuato*

Socorro Leyva Ramos

*Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de San Luis Potosí*

María del Rocío Ramírez Salgado

José Guillermo Penieres Carrillo

*Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán
Universidad Nacional Autónoma de México*

Gonzalo Trujillo Chávez

*Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Instituto Politécnico Nacional*

PEARSON

WADE, LEROY

Química orgánica. Volumen 1

Séptima edición

PEARSON EDUCACIÓN, México, 2011

ISBN: 978-607-32-0790-4

Área: Ciencias

Formato: 21 × 27 cm

Páginas: 744

Authorized translation from the English language edition, entitled *ORGANIC CHEMISTRY*, 7th Edition, by *LEROY WADE*, published by Pearson Education, Inc., publishing as Prentice Hall, Copyright © 2010. All rights reserved.

ISBN 9780321592316

Traducción autorizada de la edición en idioma inglés, titulada *ORGANIC CHEMISTRY*, 7^a. edición, por *LEROY WADE*, publicada por Pearson Education, Inc., publicada como Prentice Hall, Copyright © 2010. Todos los derechos reservados.

Esta edición en español es la única autorizada.

Edición en español

Editora: Gabriela López Ballesteros
e-mail: gabriela.lopezballesteros@pearson.com
Editor de desarrollo: Bernardino Gutiérrez Hernández
Supervisor de producción: José D. Hernández Garduño

SÉPTIMA EDICIÓN, 2012

D.R. © 2012 por Pearson Educación de México, S.A. de C.V.
Atacomulco 500-5o. piso
Col. Industrial Atoto
53519, Naucalpan de Juárez, Estado de México

Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana. Reg. núm. 1031.

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden reproducirse, registrarse o transmitirse, por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea electrónico, mecánico, fotográfico, magnético o electroóptico, por fotocopia, grabación o cualquier otro, sin permiso previo por escrito del editor.

El préstamo, alquiler o cualquier otra forma de cesión de uso de este ejemplar requerirá también la autorización del editor o de sus representantes.

ISBN VERSIÓN IMPRESA: 978-607-32-0790-4
ISBN VERSIÓN E-BOOK: 978-607-32-0791-1
ISBN E-CHAPTER: 978-607-32-0792-8

PRIMERA IMPRESIÓN
Impreso en México. *Printed in Mexico.*

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 - 15 14 13 12

PEARSON

ACERCA DEL AUTOR

L. G. "Skip" Wade decidió especializarse en química durante su segundo año de estudiante en la Rice University, mientras tomaba clases de química orgánica con el profesor Ronald M. Magid. Después de titularse en la Rice University, en 1969, Wade ingresó a la Harvard University, donde realizó investigaciones con el profesor James D. White. Mientras estudiaba en Harvard fungió como Director de los Laboratorios orgánicos y fue influenciado en gran medida por los métodos técnicos de dos educadores de maestría, los profesores Leonard K. Nash y Frank H. Westheimer.

Después de completar su doctorado en Harvard en 1974, el Dr. Wade se unió a la Facultad de química en la Colorado State University. En el transcurso de quince años, el Dr. Wade enseñó química orgánica a miles de estudiantes dirigida hacia las carreras de todas las áreas de biología, química, medicina humana, medicina veterinaria y estudios ambientales. También realizó ensayos de investigación en las síntesis orgánicas y en la educación química, y escribió once libros que revisan la investigación actual en las síntesis orgánicas. Desde 1989, el Dr. Wade ha sido profesor de química en el Whitman College, donde enseña química orgánica y realiza investigaciones sobre síntesis orgánica y química forense. El Dr. Wade recibió el premio A. E. Lange por el *Distinguished Science Teaching* en Whitman en 1993.

El interés del Dr. Wade en la ciencia forense lo ha llevado a testificar como perito en casos de la corte que involucran drogas y armas de fuego; ha trabajado como instructor de armas de fuego en la policía, como consultor de drogas y oficial de seguridad de navegación en bote. También disfruta reparar y restaurar violines y arcos antiguos, lo cual ha realizado de manera profesional por muchos años.



A mis estudiantes y colegas
en el Whitman College

RESUMEN DE CONTENIDO

Prefacio xxiv

Volumen 1

- 1 Introducción y repaso 1
 - 2 Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 40
 - 3 Estructura y estereoquímica de los alcanos 83
 - 4 El estudio de las reacciones químicas 127
 - 5 Estereoquímica 169
 - 6 Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 215
 - 7 Estructura y síntesis de los alquenos 281
 - 8 Reacciones de los alquenos 323
 - 9 Alquinos 388
 - 10 Estructura y síntesis de los alcoholes 421
 - 11 Reacciones de los alcoholes 464
 - 12 Espectroscopia infrarroja y espectrometría de masas 510
 - 13 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear 561
 - 14 Éteres, epóxidos y sulfuros 625
- Apéndices A1
Respuestas a problemas seleccionados R1
Créditos fotográficos CF1
Índice I1

Volumen 2

- 15 Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopia ultravioleta 665
 - 16 Compuestos aromáticos 707
 - 17 Reacciones de los compuestos aromáticos 751
 - 18 Cetonas y aldehídos 807
 - 19 Aminas 872
 - 20 Ácidos carboxílicos 937
 - 21 Derivados de ácidos carboxílicos 980
 - 22 Condensaciones y sustituciones en alfa de compuestos carbonílicos 1043
 - 23 Carbohidratos y ácidos nucleicos 1097
 - 24 Aminoácidos, péptidos y proteínas 1153
 - 25 Lípidos 1200
 - 26 Polímeros sintéticos 1222
- Apéndices A1
Respuestas a problemas seleccionados R1
Créditos fotográficos CF1
Índice I1

CONTENIDO

Acerca del autor v

Prefacio xxiv

Volumen 1

1 INTRODUCCIÓN Y REPASO 1

- 1-1 Los orígenes de la química orgánica 1
- 1-2 Principios de la estructura atómica 3
- 1-3 Formación de enlaces: la regla del octeto 6
- 1-4 Estructuras de Lewis 7
- 1-5 Enlaces múltiples 8
 - Resumen: Patrones de enlaces comunes (neutros) 9
- 1-6 Electronegatividad y polaridad de enlace 9
- 1-7 Cargas formales 10
- 1-8 Estructuras iónicas 12
 - Resumen: Patrones comunes de enlace en los compuestos orgánicos y iones 13
- 1-9 Resonancia 13
- 1-10 Fórmulas estructurales 17
- 1-11 Fórmulas moleculares y empíricas 20
- 1-12 Ácidos y bases de Arrhenius 21
- 1-13 Ácidos y bases de Brønsted-Lowry 22
- 1-14 Ácidos y bases de Lewis 29
 - Glosario 32
 - Problemas de estudio 34

2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS 40

- 2-1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales 40
- 2-2 Orbitales moleculares 42
- 2-3 Enlace pi 45
- 2-4 Hibridación y formas moleculares 46
- 2-5 Cómo dibujar moléculas tridimensionales 50
- 2-6 Reglas generales de hibridación y geometría 51
- 2-7 Rotación de enlaces 55
- 2-8 Isomería 57
- 2-9 Polaridad de enlaces y moléculas 59
- 2-10 Fuerzas intermoleculares 62
- 2-11 Efecto de la polaridad sobre la solubilidad 66
- 2-12 Hidrocarburos 69
- 2-13 Compuestos orgánicos que contienen oxígeno 72
- 2-14 Compuestos orgánicos que contienen nitrógeno 74
- Glosario 76
- Problemas de estudio 79

3 ESTRUCTURA Y ESTEREOQUÍMICA DE LOS ALCANOS 83

- 3-1 Clasificación de los hidrocarburos (repaso) 83
- 3-2 Fórmulas moleculares de los alcanos 84
- 3-3 Nomenclatura de los alcanos 85
- Resumen: Reglas para nombrar los alcanos 90
- 3-4 Propiedades físicas de los alcanos 91
- 3-5 Usos y fuentes de los alcanos 93
- 3-6 Reacciones de los alcanos 95
- 3-7 Estructura y conformaciones de los alcanos 96
- 3-8 Conformaciones del butano 100
- 3-9 Conformaciones de alcanos más grandes 102
- 3-10 Cicloalcanos 102
- 3-11 Isomería *cis-trans* en los cicloalcanos 105
- 3-12 Estabilidad de los cicloalcanos. Tensión de anillo 105
- 3-13 Conformaciones del ciclohexano 109
- Estrategia para resolver problemas:** Cómo dibujar conformaciones de silla 112
- 3-14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituídos 113
- 3-15 Conformaciones de ciclohexanos disustituídos 116
- Estrategia para resolver problemas:** Cómo reconocer isómeros *cis* y *trans* 118
- 3-16 Moléculas bicíclicas 119
- Glosario 121
- Problemas de estudio 124

4 EL ESTUDIO DE LAS REACCIONES QUÍMICAS 127

- 4-1 Introducción 127
- 4-2 Cloración del metano 127
- 4-3 Reacción en cadena de radicales libres 128
 - Mecanismo clave: Halogenación por radicales libres 130**
- 4-4 Constantes de equilibrio y energía libre 132
- 4-5 Entalpía y entropía 135
- 4-6 Entalpías de disociación de enlace 136
- 4-7 Cambios de entalpía en reacciones de cloración 137
- 4-8 Cinética y la ecuación de rapidez 139
- 4-9 Energía de activación y dependencia de la rapidez de reacción con respecto a la temperatura 141
- 4-10 Estados de transición 142
- 4-11 Rapidez de reacciones con varios pasos 144
- 4-12 La halogenación y su dependencia de la temperatura 145
- 4-13 Halogenación selectiva 146
- 4-14 Postulado de Hammond 151
 - Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 153**
- 4-15 Inhibidores de radicales 155
- 4-16 Intermediarios reactivos 156
 - Resumen: Intermediarios reactivos 162
 - Glosario 162
 - Problemas de estudio 165

5 ESTEREOQUÍMICA 169

- 5-1 Introducción 169
- 5-2 Quiralidad 170
- 5-3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de los átomos de carbono asimétricos 176
- 5-4 Actividad óptica 181
- 5-5 Discriminación biológica de enantiómeros 186
- 5-6 Mezclas racémicas 187
- 5-7 Exceso enantiomérico y pureza óptica 188
- 5-8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles 189
- 5-9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos 191
- 5-10 Proyecciones de Fischer 193
 - Resumen: Las proyecciones de Fischer y su uso 198
- 5-11 Diasterómeros 198
 - Resumen: Tipos de isómeros 199
- 5-12 Estereoquímica de moléculas con dos o más carbonos asimétricos 200
- 5-13 Compuestos *meso* 201
- 5-14 Configuraciones absoluta y relativa 203
- 5-15 Propiedades físicas de los diasterómeros 205
- 5-16 Resolución de enantiómeros 206
 - Glosario 209
 - Problemas de estudio 211

6 HALUROS DE ALQUILO: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA Y ELIMINACIÓN 215

- 6-1 Introducción 215
- 6-2 Nomenclatura de los haluros de alquilo 216
- 6-3 Usos comunes de los haluros de alquilo 218
- 6-4 Estructura de los haluros de alquilo 220
- 6-5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo 221
- 6-6 Preparación de haluros de alquilo 223
 - Resumen: Métodos para preparar haluros de alquilo 226
- 6-7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 228
- 6-8 Sustitución nucleofílica de segundo orden: la reacción S_N2 229
 - Mecanismo clave:** La reacción S_N2 230
- 6-9 Generalidades de la reacción S_N2 231
 - Resumen: Reacciones S_N2 de los haluros de alquilo 231
- 6-10 Factores que influyen en las reacciones S_N2 : fuerza del nucleófilo 233
 - Resumen: Tendencia en la nucleofilia 234
- 6-11 Reactividad del sustrato en reacciones S_N2 237
- 6-12 Estereoquímica de la reacción S_N2 241
- 6-13 Sustitución nucleofílica de primer orden: reacción S_N1 243
 - Mecanismo clave:** La reacción S_N1 244
- 6-14 Estereoquímica de la reacción S_N1 247
- 6-15 Reordenamientos en las reacciones S_N1 249
- 6-16 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2 252
 - Resumen: Sustituciones nucleofílicas 254
- 6-17 Eliminación de primer orden: reacción $E1$ 255
 - Mecanismo clave:** La reacción $E1$ 255
 - Resumen: Reacciones de los carbocationes 259
- 6-18 Orientación posicional de la eliminación: regla de Zaitsev 260
- 6-19 Eliminación de segundo orden: reacción $E2$ 261
 - Mecanismo clave:** La reacción $E2$ 262
- 6-20 Estereoquímica de la reacción $E2$ 264
- 6-21 Comparación de los mecanismos de eliminación $E1$ y $E2$ 265
 - Resumen: Reacciones de eliminación 267
 - Estrategia para resolver problemas:** Predicción de sustituciones nucleofílicas y eliminaciones 267
 - Resumen: Reacciones de los haluros de alquilo 270
 - Glosario 273
 - Problemas de estudio 276

7 ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LOS ALQUENOS 281

- 7-1 Introducción 281
- 7-2 Descripción orbital del enlace doble de los alquenos 282
- 7-3 Elementos de insaturación 283
- 7-4 Nomenclatura de los alquenos 285
- 7-5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans* 287
 - Resumen: Reglas para nombrar a los alquenos 289

- 7-6 Importancia comercial de los alquenos 290
- 7-7 Estabilidad de los alquenos 292
- 7-8 Propiedades físicas de los alquenos 298
- 7-9 Síntesis de alquenos por eliminación de haluros de alquilo 300
- 7-10 Síntesis de alquenos por deshidratación de alcoholes 308
 - Mecanismo clave:** Deshidratación de un alcohol catalizada con un ácido 309
- 7-11 Síntesis de alquenos mediante métodos industriales a altas temperaturas 311
 - Estrategia para resolver problemas:** Cómo proponer mecanismos de reacción 312
 - Resumen: Métodos para sintetizar alquenos 316
 - Glosario 317
 - Problemas de estudio 319

8 REACCIONES DE ALQUENOS 323

- 8-1 Reactividad del enlace doble carbono-carbono 323
- 8-2 Adición electrofílica a alquenos 324
 - Mecanismo clave:** Adición electrofílica a alquenos 324
- 8-3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos 326
- 8-4 Adición de agua: hidratación de alquenos 332
- 8-5 Hidratación por oximercuración-desmercuración 335
- 8-6 Alcoximercuración-desmercuración 337
- 8-7 Hidroboración de alquenos 338
- 8-8 Adición de halógenos a alquenos 344
- 8-9 Formación de halohidrinas 347
- 8-10 Hidrogenación catalítica de los alquenos 350
- 8-11 Adición de carbenos a alquenos 352
- 8-12 Epoxidación de alquenos 355
- 8-13 Apertura de epóxidos catalizada por ácido 357
- 8-14 Hidroxilación *sin* de alquenos 360
- 8-15 Ruptura oxidativa de alquenos 362
- 8-16 Polimerización de alquenos 365
- 8-17 Metátesis de olefinas 369
 - Estrategia para resolver problemas:** Síntesis orgánica 372
 - Resumen: Reacciones de alquenos 374
 - Glosario 379
 - Problemas de estudio 382

9 ALQUINOS 388

- 9-1 Introducción 388
- 9-2 Nomenclatura de los alquinos 389
- 9-3 Propiedades físicas de los alquinos 390
- 9-4 Importancia comercial de los alquinos 390
- 9-5 Estructura electrónica de los alquinos 392
- 9-6 Acidez de los alquinos. Formación de iones acetiluro 393
- 9-7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros 395
- 9-8 Síntesis de alquinos por reacciones de eliminación 399
 - Resumen: Síntesis de alquinos 400

- 9-9 Reacciones de adición de alquinos 401
- 9-10 Oxidación de alquinos 411
 - Estrategia para resolver problemas:** Síntesis multipasos 413
 - Resumen: Reacciones de los alquinos 414
 - Glosario 417
 - Problemas de estudio 418

10 ESTRUCTURA Y SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES 421

- 10-1 Introducción 421
- 10-2 Estructura y clasificación de los alcoholes 421
- 10-3 Nomenclatura de alcoholes y fenoles 423
- 10-4 Propiedades físicas de los alcoholes 427
- 10-5 Alcoholes comercialmente importantes 429
- 10-6 Acidez de los alcoholes y fenoles 431
- 10-7 Síntesis de alcoholes: introducción y repaso 434
 - Resumen: Síntesis de alcoholes previas 434
- 10-8 Reactivos organometálicos para síntesis de alcoholes 436
- 10-9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos 439
 - Mecanismo clave:** Reacciones de Grignard 439
 - Resumen: Reacciones de Grignard 446
- 10-10 Reacciones secundarias de los reactivos organometálicos:
 - reducción de haluros de alquilo 447
- 10-11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes 1° y 2° 449
 - Resumen: Reacciones de LiAlH_4 y NaBH_4 452
 - Resumen: Síntesis de alcoholes mediante adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 453
- 10-12 Tioles (mercaptanos) 455
 - Glosario 457
 - Problemas de estudio 459

11 REACCIONES DE LOS ALCOHOLES 464

- 11-1 Estados de oxidación de los alcoholes y grupos funcionales relacionados 464
- 11-2 Oxidación de alcoholes 466
- 11-3 Métodos adicionales para la oxidación de alcoholes 469
- 11-4 Oxidación biológica de los alcoholes 471
- 11-5 Alcoholes como nucleófilos y electrófilos. Formación de tosilatos 472
 - Resumen: Reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ de los ésteres tosilato 475
- 11-6 Reducción de alcoholes 475
- 11-7 Reacciones de alcoholes con ácidos hidrohálicos (haluros de hidrógeno) 476
- 11-8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo 481
- 11-9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo 482
- 11-10 Reacciones de deshidratación de alcoholes 484
 - Estrategia para resolver problemas:** Cómo proponer mecanismos de reacción 488
- 11-11 Reacciones exclusivas de los dioles 491
- 11-12 Esterificación de alcoholes 493
- 11-13 Ésteres de ácidos inorgánicos 494

- 11-14 Reacciones de los alcóxidos 497
 - Mecanismo clave:** Síntesis de Williamson de éteres 497
 - Estrategia para resolver problemas:** Síntesis de múltiples pasos 499
 - Resumen: Reacciones de los alcoholes 502
 - Glosario 504
 - Problemas de estudio 506

12 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS 510

- 12-1 Introducción 510
- 12-2 Espectro electromagnético 511
- 12-3 Región infrarroja 512
- 12-4 Vibraciones moleculares 513
- 12-5 Vibraciones activas e inactivas en el IR 515
- 12-6 Medición del espectro IR 516
- 12-7 Espectroscopia infrarroja de hidrocarburos 519
- 12-8 Absorciones características de alcoholes y aminas 524
- 12-9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos 525
- 12-10 Absorciones características de los enlaces C—N 531
- 12-11 Resumen simplificado de las frecuencias de estiramientos IR 532
- 12-12 Lectura e interpretación de los espectros IR (problemas resueltos) 534
- 12-13 Introducción a la espectrometría de masas 539
- 12-14 Determinación de la fórmula molecular por medio de la espectrometría de masas 543
- 12-15 Patrones de fragmentación en la espectrometría de masas 546
 - Resumen: Patrones de fragmentación comunes 551
 - Glosario 553
 - Problemas de estudio 554

13 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR 561

- 13-1 Introducción 561
- 13-2 Teoría de la resonancia magnética nuclear 561
- 13-3 Protección magnética por parte de los electrones 564
- 13-4 Espectrómetro de RMN 566
- 13-5 Desplazamiento químico 567
- 13-6 Número de señales 574
- 13-7 Áreas de las señales 575
- 13-8 Desdoblamiento espín-espín 578
 - Estrategia para resolver problemas:** Dibujo de un espectro de RMN 583
- 13-9 Desdoblamiento complejo 587
- 13-10 Protones estereoquímicamente no equivalentes 590
- 13-11 Dependencia del tiempo de la espectroscopia de RMN 593
 - Estrategia para resolver problemas:** Interpretación de los espectros de RMN de protón 596
- 13-12 Espectroscopia de RMN de carbono-13 601

- 13-13 Interpretación de los espectros de RMN de carbono 609
- 13-14 Imagen por resonancia magnética nuclear 611
 - Estrategia para resolver problemas: Problemas de espectroscopia 612
 - Glosario 616
 - Problemas de estudio 618

14 ÉTERES, EPÓXIDOS Y SULFUROS 625

- 14-1 Introducción 625
- 14-2 Propiedades físicas de los éteres 625
- 14-3 Nomenclatura de los éteres 630
- 14-4 Espectroscopia de los éteres 633
- 14-5 Síntesis de Williamson de éteres 635
- 14-6 Síntesis de éteres por alcoximercuración-desmercuración 636
- 14-7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de los alcoholes 637
 - Resumen: Síntesis de éteres (repaso) 638
- 14-8 Ruptura de éteres por HBr y HI 638
- 14-9 Autooxidación de los éteres 641
 - Resumen: Reacciones de los éteres 641
- 14-10 Sulfuros (tioéteres) 642
- 14-11 Síntesis de epóxidos 644
 - Resumen: Síntesis de epóxidos 647
- 14-12 Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por un ácido 648
- 14-13 Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por una base 651
- 14-14 Orientación de la apertura del anillo del epóxido 652
- 14-15 Reacciones de los epóxidos con reactivos de Grignard y de organolitio 654
- 14-16 Resinas epóxicas: la llegada de los pegamentos modernos 655
 - Resumen: Reacciones de los epóxidos 657
 - Glosario 658
 - Problemas de estudio 660

APÉNDICES 1243

- 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2
- 1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4
- 1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5
- 2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6
- 2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9
- 3 UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11
- 4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15
- 4B Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18
- 5 Valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ para los compuestos representativos A19

Respuestas a problemas seleccionados R1

Créditos fotográficos CF1

Índice I1

Volumen 2

15 SISTEMAS CONJUGADOS, SIMETRÍA ORBITAL Y ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA 665

- 15-1 Introducción 665
- 15-2 Estabilidades de los dienos 665
- 15-3 Representación del orbital molecular de un sistema conjugado 667
- 15-4 Cationes alílicos 671
- 15-5 Adiciones 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 672
- 15-6 Control cinético y control termodinámico en la adición de HBr al 1,3-butadieno 674
- 15-7 Radicales alílicos 676
- 15-8 Orbitales moleculares del sistema alílico 678
- 15-9 Configuraciones electrónicas del radical, catión y anión alilo 680
- 15-10 Reacciones de desplazamiento S_N2 de haluros y tosilatos alílicos 681
- 15-11 La reacción de Diels-Alder 682
 - Mecanismo clave:** Reacción de Diels-Alder 682
- 15-12 Reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica 691
- 15-13 Espectroscopia de absorción en el ultravioleta 694
 - Glosario 701
 - Problemas de estudio 703

16 COMPUESTOS AROMÁTICOS 707

- 16-1 Introducción: el descubrimiento del benceno 707
- 16-2 Estructura y propiedades del benceno 707
- 16-3 Los orbitales moleculares del benceno 711
- 16-4 Representación del ciclobutadieno con orbitales moleculares 714
- 16-5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos 716
- 16-6 Regla de Hückel 716
- 16-7 Deducción de la regla de Hückel con orbitales moleculares 718
- 16-8 Iones aromáticos 719
- 16-9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 725
- 16-10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares 729
- 16-11 Alótropos aromáticos del carbono 731
- 16-12 Compuestos heterocíclicos fusionados 733
- 16-13 Nomenclatura de los derivados de benceno 734
- 16-14 Propiedades físicas del benceno y sus derivados 736
- 16-15 Espectroscopia de los compuestos aromáticos 737
 - Glosario 740
 - Problemas de estudio 742

17 REACCIONES DE LOS COMPUESTOS AROMÁTICOS 751

- 17-1 Sustitución electrofílica aromática 751
 - Mecanismo clave:** Sustitución electrofílica aromática 752
- 17-2 Halogenación del benceno 753
- 17-3 Nitración del benceno 755
- 17-4 Sulfonación del benceno 757

- 17-5 Nitración del tolueno: efecto del grupo alquilo sobre la sustitución 759
- 17-6 Sustituyentes activadores, orientadores *orto-para* 761
Resumen: Grupos y compuestos activadores, orientadores *orto-para* 764
- 17-7 Sustituyentes desactivadores, orientadores *meta* 765
Resumen: Desactivadores, orientadores *meta* 768
- 17-8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero orientadores *orto-para* 768
Resumen: Efectos de orientación de los sustituyentes 770
- 17-9 Efectos de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática 770
- 17-10 Alquilación Friedel-Crafts 773
- 17-11 Acilación de Friedel-Crafts 777
Resumen: Comparación de la alquilación y la acilación de Friedel-Crafts 780
- 17-12 Sustitución nucleofílica aromática 782
- 17-13 Reacciones de adición de los derivados del benceno 787
- 17-14 Reacciones en cadenas laterales de los derivados del benceno 789
- 17-15 Reacciones de los fenoles 793
Resumen: Reacciones de los compuestos aromáticos 796
Glosario 799
Problemas de estudio 802

18 CETONAS Y ALDEHÍDOS 807

- 18-1 Compuestos carbonílicos 807
- 18-2 Estructura del grupo carbonilo 808
- 18-3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos 808
- 18-4 Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos 811
- 18-5 Espectroscopia de las cetonas y aldehídos 813
- 18-6 Importancia industrial de las cetonas y aldehídos 820
- 18-7 Repaso de las síntesis de cetonas y aldehídos 820
- 18-8 Síntesis de cetonas y aldehídos mediante 1,3-ditianos 824
- 18-9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos 825
- 18-10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos 826
- 18-11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido 827
Resumen: Síntesis de cetonas y aldehídos 828
- 18-12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica 831
Mecanismos clave: Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 833
- 18-13 Reacción de Wittig 834
- 18-14 Hidratación de cetonas y aldehídos 838
- 18-15 Formación de cianohidrinas 840
- 18-16 Formación de iminas 842
Mecanismo clave: Formación de iminas 842
- 18-17 Condensaciones con hidroxilamina e hidracinas 845
Resumen: Condensaciones de aminas con cetonas y aldehídos 846
- 18-18 Formación de acetales 847
Mecanismo clave: Formación de acetales 848
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 850
- 18-19 Uso de acetales como grupos protectores 852
- 18-20 Oxidación de aldehídos 854

- 18-21 Reducciones de cetonas y aldehídos 854
- Resumen: Reacciones de cetonas y aldehídos 857
- Glosario 860
- Problemas de estudio 863

19 AMINAS 872

- 19-1 Introducción 872
- 19-2 Nomenclatura de las aminas 873
- 19-3 Estructura de las aminas 875
- 19-4 Propiedades físicas de las aminas 877
- 19-5 Basicidad de aminas 879
- 19-6 Efectos de la basicidad de las aminas 880
- 19-7 Sales de aminas 882
- 19-8 Sales de aminas como catalizadores de transferencia de fase 884
- 19-9 Espectroscopia de aminas 886
- 19-10 Reacciones de aminas con cetonas y aldehídos (repaso) 890
- 19-11 Sustitución aromática de arilaminas y piridina 890
- 19-12 Alquilación de aminas por haluros de alquilo 894
- 19-13 Acilación de aminas por cloruros de ácido 895
- 19-14 Formación de sulfonamidas 897
- 19-15 Aminas como grupos salientes: eliminación de Hofmann 898
- 19-16 Oxidación de aminas; eliminación de Cope 902
- 19-17 Reacciones de aminas con ácido nitroso 904
- 19-18 Reacciones de sales de arildiazonio 906
- Resumen: Reacciones de aminas 910
- 19-19 Síntesis de aminas por aminación reductiva 912
- 19-20 Síntesis de aminas por acilación-reducción 915
- 19-21 Síntesis limitada a aminas primarias 916
- Resumen: Síntesis de aminas 923
- Glosario 925
- Problemas de estudio 928

20 ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 937

- 20-1 Introducción 937
- 20-2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 937
- 20-3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 941
- 20-4 Acidez de los ácidos carboxílicos 942
- 20-5 Sales de los ácidos carboxílicos 946
- 20-6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos 949
- 20-7 Espectroscopia de los ácidos carboxílicos 950
- 20-8 Síntesis de ácidos carboxílicos 954
- Resumen: Síntesis de ácidos carboxílicos 957
- 20-9 Reacciones de ácidos carboxílicos y derivados; sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo 958
- 20-10 Condensación de ácidos con alcoholes: esterificación de Fischer 960
- Mecanismo clave: Esterificación de Fischer 961**

- 20-11 Esterificación usando diazometano 964
- 20-12 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas 965
- 20-13 Reducción de ácidos carboxílicos 965
- 20-14 Alquilación de ácidos carboxílicos para formar cetonas 967
- 20-15 Síntesis y usos de cloruros de ácido 968
 - Resumen: Reacciones de ácidos carboxílicos 970
 - Glosario 972
 - Problemas de estudio 973

21 DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS 980

- 21-1 Introducción 980
- 21-2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido 981
- 21-3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos 987
- 21-4 Espectroscopia de los derivados de ácidos carboxílicos 989
- 21-5 Interconversión de los derivados de ácido por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 996
 - Mecanismo clave:** Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo 997
- 21-6 Transesterificación 1005
 - Estrategia para resolver problemas:** Cómo proponer mecanismos de reacción 1006
- 21-7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos 1008
- 21-8 Reducción de derivados de ácido 1013
- 21-9 Reacciones de derivados de ácido con reactivos organometálicos 1015
- 21-10 Resumen de la química de los cloruros de ácido 1017
- 21-11 Resumen de la química de anhídridos 1018
- 21-12 Resumen de la química de los ésteres 1021
- 21-13 Resumen de la química de las amidas 1024
- 21-14 Resumen de la química de los nitrilos 1027
- 21-15 Tioésteres 1028
- 21-16 Ésteres y amidas del ácido carbónico 1030
 - Glosario 1032
 - Problemas de estudio 1034

22 CONDENSACIONES Y SUSTITUCIONES EN ALFA DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS 1043

- 22-1 Introducción 1043
- 22-2 Enoles e iones enolato 1044
- 22-3 Alquilación de los iones enolato 1048
- 22-4 Formación y alquilación de enaminas 1049
- 22-5 Halogenación en alfa de cetonas 1052
- 22-6 α -Bromación de ácidos: la reacción de HVZ 1057
- 22-7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos 1057
 - Mecanismo clave:** Condensación aldólica catalizada por base 1058
- 22-8 Deshidratación de los productos aldólicos 1061
 - Mecanismo clave:** Deshidratación de un aldol catalizada por base 1061

- 22-9 Condensaciones aldólicas cruzadas 1062
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 1063
- 22-10 Ciclaciones aldólicas 1065
- 22-11 Diseño de síntesis mediante condensaciones aldólicas 1066
- 22-12 Condensación de Claisen de ésteres 1067
Mecanismo clave: Condensación de Claisen de ésteres 1068
- 22-13 Condensación de Dieckmann: una ciclación de Claisen 1070
- 22-14 Condensaciones de Claisen cruzadas 1071
- 22-15 Síntesis con compuestos β -dicarbonílicos 1074
- 22-16 Síntesis con el éster malónico 1076
- 22-17 Síntesis con el éster acetoacético 1079
- 22-18 Adiciones conjugadas: reacción de Michael 1081
- 22-19 Anillación de Robinson 1085
Estrategia para resolver problemas: Cómo proponer mecanismos de reacción 1086
Resumen: Adiciones y condensaciones de enolatos 1088
Glosario 1090
Problemas de estudio 1092

23 CARBOHIDRATOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS 1097

- 23-1 Introducción 1097
- 23-2 Clasificación de los carbohidratos 1098
- 23-3 Monosacáridos 1099
- 23-4 Diastereómeros eritro y treo 1102
- 23-5 Epímeros 1103
- 23-6 Estructuras cíclicas de los monosacáridos 1104
- 23-7 Anómeros de los monosacáridos; mutarrotación 1108
- 23-8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico 1110
- 23-9 Reducción de monosacáridos 1112
- 23-10 Oxidación de los monosacáridos; azúcares reductores 1113
- 23-11 Azúcares no reductores: formación de glicósidos 1115
- 23-12 Formación de éteres y ésteres 1117
- 23-13 Reacciones con fenilhidracina: formación de osazonas 1119
- 23-14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff 1120
- 23-15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer 1121
Resumen: Reacciones de los azúcares 1122
- 23-16 Comprobación de Fischer de la configuración de la glucosa 1124
- 23-17 Determinación del tamaño del anillo; ruptura de los azúcares por ácido peryódico 1127
- 23-18 Disacáridos 1129
- 23-19 Polisacáridos 1134
- 23-20 Ácidos nucleicos: introducción 1137
- 23-21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos 1139
- 23-22 Estructura del ácido ribonucleico 1141
- 23-23 Desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico 1141
- 23-24 Funciones adicionales de los nucleótidos 1145
Glosario 1147
Problemas de estudio 1149

24 AMINOÁCIDOS, PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS 1153

- 24-1 Introducción 1153
- 24-2 Estructura y estereoquímica de los α -aminoácidos 1154
- 24-3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 1158
- 24-4 Puntos isoeléctricos y electroforesis 1160
- 24-5 Síntesis de los aminoácidos 1161
 - Resumen: Síntesis de aminoácidos 1166
- 24-6 Resolución de aminoácidos 1167
- 24-7 Reacciones de aminoácidos 1167
 - Resumen: Reacciones de aminoácidos 1170
- 24-8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas 1170
- 24-9 Determinación de la estructura de péptidos 1174
- 24-10 Síntesis de péptidos en disolución 1180
- 24-11 Síntesis de péptidos en fase sólida 1183
- 24-12 Clasificación de las proteínas 1188
- 24-13 Niveles de la estructura de las proteínas 1188
- 24-14 Desnaturalización de las proteínas 1191
 - Glosario 1193
 - Problemas de estudio 1196

25 LÍPIDOS 1200

- 25-1 Introducción 1200
- 25-2 Ceras 1200
- 25-3 Triglicéridos 1201
- 25-4 Saponificación de grasas y aceites: jabones y detergentes 1205
- 25-5 Fosfolípidos 1208
- 25-6 Esteroides 1210
- 25-7 Prostaglandinas 1213
- 25-8 Terpenos 1214
 - Glosario 1217
 - Problemas de estudio 1219

26 POLÍMEROS SINTÉTICOS 1222

- 26-1 Introducción 1222
- 26-2 Polímeros de adición 1223
- 26-3 Estereoquímica de los polímeros 1229
- 26-4 Control estereoquímico de la polimerización; catalizadores de Ziegler-Natta 1230
- 26-5 Cauchos naturales y sintéticos 1230
- 26-6 Copolímeros de dos o más monómeros 1232
- 26-7 Polímeros de condensación 1232
- 26-8 Estructura y propiedades de los polímeros 1236
 - Glosario 1238
 - Problemas de estudio 1239

 APÉNDICES 1243

- 1A** RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2
- 1B** RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4
- 1C** RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5
- 2A** IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6
- 2B** IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9
- 3** UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11
- 4A** Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15
- 4B** Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18
- 5** Valores de $\text{p}K_{\text{a}}$ para los compuestos representativos A19

Respuestas a problemas seleccionados R1

Créditos fotográficos CF1

Índice I1

MECANISMOS CLAVE

- CAPÍTULO 4 Halogenación por radicales libres 130
- CAPÍTULO 6 La reacción S_N2 230
La reacción S_N1 244
La reacción E1 255
La reacción E2 262
- CAPÍTULO 7 Deshidratación de un alcohol catalizada con un ácido 309
- CAPÍTULO 8 Adición electrofílica a alquenos 324
- CAPÍTULO 10 Reacciones de Grignard 439
- CAPÍTULO 11 Síntesis de Williamson de éteres 497
- CAPÍTULO 15 Reacción de Diels-Alder 682
- CAPÍTULO 17 Sustitución electrofílica aromática 752
- CAPÍTULO 18 Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 833
Formación de iminas 842
Formación de acetales 848
- CAPÍTULO 20 Esterificación de Fischer 961
- CAPÍTULO 21 Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo 997
- CAPÍTULO 22 Condensación aldólica catalizada por base 1058
Deshidratación de un aldol catalizada por base 1061
Condensación de Claisen de ésteres 1068

MECANISMOS

- CAPÍTULO 6 Bromación alílica 225
Inversión de configuración en la reacción S_N2 241
Racemización en la reacción S_N1 248
Desplazamiento de hidruro en una reacción S_N1 250
Desplazamiento de metilo en una reacción S_N1 251
Reordenamiento en una reacción E1 258
- CAPÍTULO 7 Deshidrohalogenación mediante el mecanismo E2 300
Estereoquímica de la reacción E2 302
Desbromación de un dibromuro vecinal 306
- CAPÍTULO 8 Adición iónica de HX a un alqueno 327
Adición de HBr a alquenos por radicales libres 329
Hidratación de un alqueno catalizada por ácido 333
Oximercuración de un alqueno 335
Hidroboración de un alqueno 340
Adición de halógenos a alquenos 345
Formación de halohidrinas 347
Epoxidación de alquenos 356
Apertura de epóxidos catalizada por ácido 357
Metátesis de olefinas 372
- CAPÍTULO 9 Reducción con metal-amoniaco de un alquino 404
Tautomería ceto-enol catalizada por un ácido 408
Tautomería ceto-enol catalizada con una base 410

CAPÍTULO 10	Reducción de un grupo carbonilo mediante un hidruro	450
CAPÍTULO 11	Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1)	477
	Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2)	477
	Reacción de alcoholes con PBr_3	481
	(Repaso): deshidratación de un alcohol catalizada por ácido	484
	Reordenamiento pinacólico	491
CAPÍTULO 14	Ruptura de un éter por HBr o HI	639
	Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en agua	648
	Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en una disolución con alcohol	649
	Apertura de epóxidos catalizada por una base	651
CAPÍTULO 15	Adiciones 1,2 y 1,4 a un dieno conjugado	673
	Bromación alílica por radicales libres	676
CAPÍTULO 17	Bromación del benceno	753
	Nitración del benceno	756
	Sulfonación del benceno	757
	Alquilación de Friedel–Crafts	774
	Acilación de Friedel–Crafts	778
	Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación)	783
	Sustitución nucleofílica aromática (mecanismo del bencino)	786
	La reducción de Birch	788
CAPÍTULO 18	Reacción Wittig	836
	Hidratación de cetonas y aldehídos	839
	Formación de cianohidrinas	840
	Reducción de Wolff–Kishner	857
CAPÍTULO 19	Sustitución electrofílica aromática de la piridina	892
	Sustitución nucleofílica aromática de la piridina	893
	Acilación de una amina por un cloruro de ácido	895
	Eliminación de Hofmann	899
	Eliminación de Cope de un óxido de amina	903
	Diazotización de una amina	904
	Reordenamiento de Hofmann de amidas	921
CAPÍTULO 20	Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en la hidrólisis básica de un éster	959
	Esterificación mediante diazometano	964
CAPÍTULO 21	Conversión de un cloruro de ácido en un anhídrido	1000
	Conversión de un cloruro de ácido en un éster	1000
	Conversión de un cloruro de ácido en una amida	1001
	Conversión de un anhídrido de ácido en un éster	1001
	Conversión de un anhídrido de ácido en una amida	1002
	Conversión de un éster en una amida (amonólisis de un éster)	1002
	Transesterificación	1007
	Saponificación de un éster	1009
	Hidrólisis básica de una amida	1011
	Hidrólisis ácida de una amida	1011

Hidrólisis de un nitrilo catalizada por base 1012
Reducción de un éster por medio de hidruro 1013
Reducción de una amida a una amina 1014
Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard 1016

CAPÍTULO 22 Sustitución en alfa 1043

Adición de un enolato a cetonas y aldehídos
(una condensación) 1044
Sustitución de un enolato en un éster
(una condensación) 1044
Tautomerismo ceto-enólico catalizado por base 1044
Tautomerismo ceto-enólico catalizado por ácido 1045
Halogenación promovida por base 1052
Pasos finales de la reacción del haloformo 1054
Halogenación en alfa catalizada por ácido 1055
Condensación aldólica catalizada por ácido 1060
Adición 1,2 y adición 1,4 (adición conjugada) 1082

CAPÍTULO 23 Formación de un hemiacetal cíclico 1104

Epimerización catalizada por base de la glucosa 1111
Reordenamiento a un enodiol catalizado por base 1111

CAPÍTULO 26 Polimerización por radicales libres 1225

Polimerización catiónica 1226
Polimerización aniónica 1228

Al estudiante

A medida que comience su estudio de la química orgánica, podría sentirse abrumado por el número de compuestos, nombres, reacciones y mecanismos con los que se enfrenta. Podría incluso preguntarse si puede aprender todo este material en un solo curso. La función más importante de un libro de texto es organizar el material para demostrar que la mayor parte de la química orgánica consiste en unos cuantos principios básicos y muchas extensiones y aplicaciones de esos principios. No necesita de una gran memoria si comprende los conceptos principales y desarrolla flexibilidad en la aplicación de estos conceptos. Para ser franco, tengo mala memoria y odio memorizar listas de información. No recuerdo los detalles específicos de la mayoría de las reacciones y los mecanismos presentados en este libro, pero puedo desarrollarlos recordando unos cuantos principios básicos, como que “la deshidratación de alcoholes por lo regular se lleva a cabo por medio de mecanismos E1”.

No obstante, tendrá que aprender algunos hechos y principios fundamentales que sirven como el “vocabulario” de trabajo de cada capítulo. Como estudiante aprendí esto de la manera difícil cuando saqué una D en mi segundo examen de química orgánica. Pensé que la orgánica sería como la química general, donde podía memorizar un par de ecuaciones e improvisar durante los exámenes. Por ejemplo, en el capítulo de los gases ideales, memorizaría $PV = nRT$ y estaría listo. Cuando traté el mismo método en orgánica, obtuve una D. Aprendemos a través de los errores y aprendí mucho con la química orgánica.

Al escribir este libro he tratado de señalar un número pequeño de hechos y principios importantes que deben aprenderse para prepararse en la resolución de problemas. Por ejemplo, de los cientos de mecanismos de reacción mostrados aquí, alrededor de 20 son los pasos mecánicos fundamentales que se combinan en otros más largos y complicados. He resaltado estos pasos fundamentales en los recuadros *Mecanismo clave* para alertarle de su importancia. La espectroscopia es otra área donde un estudiante podría sentirse presionado para memorizar cientos de hechos, como los desplazamientos químicos de la RMN y las frecuencias de vibración en el infrarrojo. Yo no podría hacerlo, por lo que siempre he sobrevivido con el conocimiento de casi una docena de desplazamientos químicos de la RMN y otra docena de frecuencias de vibración en el infrarrojo, y sabiendo cómo son afectados por otras influencias. He presentado estas frecuencias importantes del infrarrojo en la tabla 12-2 y los desplazamientos químicos de la RMN en la 13-3.

No trate de memorizar todo a lo largo de este curso; no funciona. Tiene que conocer qué está pasando para que pueda aplicar lo que indica el material. Además, no piense (como yo lo hice) que puede sobrevivir sin memorizar nada. Lea el capítulo, escuche con atención las clases y resuelva los problemas. Los problemas le indicarán si conoce o no el material. Si puede resolver los problemas debe irle bien en los exámenes. Si no puede resolver los problemas es probable que tampoco le vaya bien en los exámenes. Si tiene que consultar un punto para resolver los problemas, ese punto es bueno para aprender.

Aquí presento algunas sugerencias que les doy a mis estudiantes al inicio del curso:

1. Lea el material en el libro antes de la clase (en promedio de 13 a 15 páginas por clase). Si sabe qué esperar y qué hay en el libro puede tomar unas cuantas notas y pasar más tiempo escuchando y comprendiendo la clase.
2. Después de la clase, revise sus notas, el libro, y resuelva los problemas dentro del capítulo. Lea también el material para la siguiente clase.
3. Si tiene dudas de algo, visite de inmediato a su profesor durante las horas de oficina, antes de que se atrase. Lleve consigo sus intentos de soluciones a los problemas para que el profesor vea en dónde está teniendo problemas.
4. Para estudiar para un examen, primero revise cada capítulo y sus notas, luego concéntrese en los problemas de final de capítulo. También use los exámenes anteriores para practicar, si están disponibles.

Recuerde las dos “reglas de oro” de la química orgánica.

1. *¡No se quede atrás!* El curso avanza demasiado rápido y es difícil ponerse al día.
2. *Resuelva muchos problemas.* Todos necesitan práctica, y los problemas muestran dónde necesita trabajar más.

Siempre escucho con atención a los estudiantes que usan este libro. Si tiene alguna sugerencia acerca de cómo podría mejorarlo, o si ha encontrado un error, por favor hágamelo saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA 99362: E-mail wadelg@whitman.edu). Tomo las sugerencias de los estudiantes con seriedad y cientos de ellas ahora aparecen en este libro. Por ejemplo, un estudiante de Whitman, Brian Lian, sugirió la figura 21-9, y un estudiante de la University of Minnesota (y piloto de carreras), Jim Coleman, me proporcionó los hechos del uso de metanol en Indianápolis.

Buena suerte con la química orgánica. Estoy seguro de que disfrutará este curso, en especial si se relaja y desarrolla un interés en aprender cómo los compuestos orgánicos influyen en nuestras vidas. Mi objetivo al escribir este libro ha sido hacer el proceso un poco más fácil: construir los conceptos de manera lógica, uno después de otro, para que fluyan de forma natural uno tras otro. Estas sugerencias y recomendaciones para la resolución de problemas han ayudado a mis estudiantes en el pasado y espero que algunas de ellas le ayuden a comprender y a usar el material. Incluso si su memoria es peor que la mía (muy poco probable), debe ser capaz de hacerlo bien en la química orgánica. Espero que ésta sea una buena experiencia de aprendizaje para todos nosotros.

L. G. Wade, Jr.
Walla Walla, Washington
wadelg@whitman.edu

Al profesor

Al escribir la primera edición de este libro, mi objetivo era producir un texto moderno y claro que usará las técnicas más efectivas de presentación y revisión. Las ediciones siguientes ampliaron y perfeccionaron este objetivo con una reescritura y reorganización sustanciales, y con varias características nuevas. Esta séptima edición incorpora aún más mejoras que la sexta, con revisiones en la organización, escritura e imágenes. Algunas de las modificaciones hechas en las ediciones más recientes son:

1. **Recuadros de mecanismos.** Aproximadamente 100 de los mecanismos más importantes han sido organizados en estos recuadros, con grandes encabezados azules para una revisión fácil. En esta séptima edición, estos recuadros se han mejorado para hacer los pasos individuales más claros para los estudiantes. He tratado de elegir la mayoría de los procesos estándar que casi todos enseñan; sin embargo, en algunos casos parece que sería bueno tratar otros sistemas. Si hay mecanismos adicionales que deban ponerse en recuadros, o alguno que no deba estarlo, por favor hágame saber lo que piensa.

Para esta elección he usado dos criterios principales. Si es uno de los mecanismos fundamentales que forma parte de otros más grandes y complejos, entonces lo pongo como mecanismo clave. Los ejemplos son S_N1 , S_N2 , E1, E2, la sustitución nucleofílica de acilos, la sustitución aromática electrofílica, la adición nucleofílica a carbonilos, y así sucesivamente. El otro criterio es más subjetivo: si el mecanismo es uno de los que espero que los estudiantes realicen en los exámenes, entonces es un mecanismo clave. Algunos ejemplos son la formación de iminas y acetales, condensaciones aldólicas y de Claisen, y así sucesivamente. Si siente que he dejado alguno fuera o incluido uno que no debe ser un mecanismo clave, por favor hágamelo saber.

2. **Cobertura actualizada.** En la sexta y séptima ediciones, he actualizado varios términos que poco a poco han recibido aceptación entre los químicos orgánicos. Ejemplos son la *entalpía de disociación del enlace* que reemplaza la *energía de disociación del enlace* más ambigua y la más nueva transliteración de *Zaitsev* que reemplaza la an-

tigua de *Saytzeff*. He continuado la transición gradual a la nueva nomenclatura de la IUPAC con las localizaciones revisadas de los números, como en el hexa-1,3-dieno en vez de 1,3-hexadieno. También he completado la transición de kcal a kJ como las unidades de energía principal, dado que las unidades kJ se usan en todos los textos de química general actuales.

He agregado varias secciones a ediciones recientes para tratar material nuevo o de interés actual.

Capítulo 4: se agregó una sección sobre inhibidores de radicales libres para mostrar a los estudiantes cómo algunos de los inhibidores comunes rompen la reacción en cadena de los radicales libres y su importancia en la química y la bioquímica.

Capítulo 5: usando la definición de Mislow y Siegel (*J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319), introduje el término popular (con frecuencia definido de manera incorrecta) *estereocentro* y explico sus diferencias con los términos de la IUPAC: *centro de quiralidad* y *átomo de carbono asimétrico* (o *átomo de carbono quiral*). Estereocentro es mucho más amplio que el término más preciso *átomo de carbono asimétrico*, y asume que ya se conocen las propiedades estereoquímicas de la molécula (para saber cuáles enlaces darán origen a los estereoisómeros en su intercambio). El uso casual del término amplio *estereocentro* donde se requiere un término más preciso con frecuencia resulta en falacias lógicas (*J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1793). Por ello he continuado alentando a los estudiantes a identificar los átomos de carbono asimétricos (inmediatamente aparentes) para usarlos como herramientas al examinar una molécula para determinar su estereoquímica.

Capítulo 8: se explica el trabajo de la reducción asimétrica, trabajo por el que Noyori y Knowles ganaron el premio Nobel, junto con sus implicaciones para la síntesis de fármacos enantioselectivos. Se ha agregado una nueva sección que cubre el mecanismo y los usos sintéticos de las metátesis de olefinas, enfatizando el trabajo realizado por Chauvin, Grubbs y Schrock quienes recientemente ganaron el premio Nobel.

Capítulo 12: se explica la espectroscopia IR por medio de la transformada de Fourier, junto con las razones de por qué esta técnica proporciona sensibilidad y resolución mejoradas sobre el método dispersivo.

Capítulo 13: se han convertido los espectros de RMN a espectros de campo alto (300 MHz) a partir de la excelente colección de Aldrich. Se han mejorado y hecho más claros los recuadros de expansión para asegurar que las separaciones individuales sean visibles. La técnica de DEPT se ha ampliado y utilizado en más problemas.

Capítulo 14: se explica la epoxidación asimétrica de Sharpless, ganador del premio Nobel, junto con los factores que potencian de manera selectiva la formación de un enantiómero del producto.

Capítulo 16: se ha agregado una sección que explica la aromaticidad de los fullerenos y su relación con otros alótropos del carbono.

Capítulo 24: se ha agregado una sección que explica los *priones*: proteínas que se piensa son infecciosas debido a la falta de plegado, que resulta en la aglutinación y la formación de placas. Este tema relaciona el de conformaciones de las proteínas de manera directa con la preocupación constante acerca de la enfermedad de las vacas locas.

- 3. Mapas de potencial electrostático.** Se usan mapas de potencial electrostático (MPE) en casos donde podrían ayudar a los estudiantes a visualizar la distribución de la carga de una especie química de manera que se pueda explicar la naturaleza electrofílica o nucleofílica de un compuesto. Al introducir los MPE, he enfatizado su naturaleza cualitativa sin hacer hincapié en su derivación matemática. Como resultado, los he explicado y usado de manera muy parecida a como se introducen en los libros de texto de química general. En esta séptima edición se han agregado varios MPE nuevos.

Se ha editado todo el libro, muchas secciones fueron reorganizadas y reescritas para mejorar su claridad. Como en la primera edición, cada tema nuevo se introduce de manera cuidadosa y se explica con detenimiento. Muchas secciones introductorias se han vuelto a escribir para actualizarlas y hacerlas más accesibles a los estudiantes. Cuando fue posible, se agregaron o modificaron ilustraciones para ayudar a visualizar los conceptos físicos.

Se sigue poniendo énfasis en la *reactividad química*. Las reacciones químicas se introducen tan pronto como es posible, y cada grupo funcional se considera desde el punto de vista de su reactividad hacia los electrófilos, nucleófilos, oxidantes, reductores y otros reactivos. Se hace mucho hincapié en los mecanismos “que empujan electrones” como un medio de explicación y predicción de esta reactividad. Los conceptos estructurales como la estereoquímica y la espectroscopia se tratan a fondo como técnicas útiles que mejoran el estudio fundamental de la reactividad química.

Organización

Este libro mantiene la organización tradicional que se concentra en un grupo funcional mientras se compara y contrasta la reactividad de los diferentes grupos funcionales. Se enfatizan las reacciones, comenzando con las de ácido-base de Lewis, en el capítulo 1, continuando con la termodinámica y la cinética, en el capítulo 4, y cubriendo la mayor parte de las reacciones de sustitución, adición y eliminación importantes en los tres capítulos que siguen a la estereoquímica.

Las técnicas espectroscópicas [la espectroscopia infrarroja (IR), la espectrometría de masas (EM) y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)] se ven en los capítulos 12 y 13, por lo que pueden incluirse en el primer semestre si lo desea. Esta pronta cobertura es necesaria para permitir el uso efectivo de la espectroscopia en el laboratorio. No obstante, se ha visto una gran cantidad de química orgánica antes de esta digresión en la determinación de la estructura. Los principios de la espectroscopia se practican y refuerzan en los últimos capítulos, donde las características espectrales de cada grupo funcional se resumen y refuerzan por medio de problemas prácticos.

Características clave

FLEXIBILIDAD DE LA COBERTURA

No existen dos profesores que enseñen la química orgánica exactamente de la misma manera. Este libro abarca todos los temas fundamentales con detalle, construyendo cada nuevo concepto sobre lo que se presentó antes. Se puede dar mayor o menor énfasis en muchos temas, dependiendo de la decisión del profesor. Ejemplos de estos temas son la espectroscopia de RMN del ^{13}C , la espectroscopia ultravioleta, la conservación de la simetría orbital, los aminoácidos y las proteínas, los ácidos nucleicos y los capítulos sobre temas especiales, lípidos y polímeros sintéticos.

Otra área de la flexibilidad está en los problemas. Los conjuntos muy diversos de problemas revisan el material desde varios puntos de vista, y se proporcionan más problemas de estudio de los que la mayoría de los estudiantes son capaces de completar. Esta enorme variedad permite al profesor seleccionar los problemas más apropiados para su curso.

TRATAMIENTO ACTUALIZADO

Además de las reacciones clásicas, este libro abarca muchas de las técnicas y reacciones más recientes utilizadas por los químicos practicantes. La teoría del orbital molecular se presenta al principio y se usa para explicar los efectos electrónicos en los sistemas conjugados y aromáticos, reacciones pericíclicas y espectroscopia ultravioleta. La espectroscopia de RMN del ^{13}C se trata como la herramienta de rutina en la que se ha convertido en la mayoría de los laboratorios de investigación, y la técnica de DEPT se introduce en esta edición. También se incluyen muchas de las técnicas sintéticas más nuevas, como la hidrogenación y la epoxidación asimétricas, el uso del triacetoxiborohidruro de sodio, la reducción de Birch, las oxidaciones de Swern, la alquilación de 1,3-ditianos, la metátesis de olefinas y las oxidaciones que usan clorocromato de piridinio.

MECANISMOS DE REACCIÓN

Los mecanismos de reacción son importantes en todas las áreas de la química orgánica, pero son difíciles para muchos estudiantes, quienes caen en la trampa de memorizar un mecanismo cuando no comprenden por qué procede de la manera en que lo hace. Este libro enfatiza los principios usados para predecir mecanismos. Las secciones de resolución de problemas desarrollan las técnicas básicas para abordar los problemas de mecanismos y trabajan para disminuir

al mínimo la rutina de la memorización. Estas técnicas destacan la decisión de si la reacción es de naturaleza ácida, básica o de radicales libres, rompiéndola luego en las interacciones de ácido-base de Lewis y usando “flechas que empujan electrones” para ilustrar estos pasos individuales. Los mecanismos importantes se realzan colocándolos en los recuadros de *Mecanismo* y *Mecanismo clave*.

INTRODUCCIÓN A LOS MECANISMOS USANDO LA HALOGENACIÓN DE RADICALES LIBRES

Durante varios años se han debatido las ventajas y desventajas del uso de la halogenación de radicales libres para introducir los mecanismos de reacción. La principal objeción a la halogenación de radicales libres es que no es una reacción sintética útil. Pero las reacciones útiles como la sustitución nucleofílica y las adiciones a alquenos se complican por la participación del disolvente y otros efectos. La halogenación de radicales libres en fase gaseosa permite un tratamiento más claro de la cinética y la termodinámica, siempre que se expliquen sus desventajas como una reacción sintética y que los estudiantes estén conscientes de las limitaciones.

SÍNTESIS ORGÁNICAS

A lo largo de este libro se hace hincapié en la síntesis orgánica, con explicaciones progresivas del proceso involucrado en el desarrollo de una síntesis. Se destaca el *análisis retrosintético* y el estudiante aprende a trabajar de manera inversa a partir del compuesto objetivo, y en forma directa a partir de las materias primas para encontrar un intermediario común.

Se han proporcionado los rendimientos comunes para muchas reacciones sintéticas, aunque espero que los estudiantes no hagan mal uso de estos números. Con mucha frecuencia los estudiantes consideran que el rendimiento de un compuesto producido en una reacción es una característica fija, de la misma manera que lo es el punto de fusión de un compuesto. En la práctica, varios factores afectan el rendimiento de los productos, y los valores bibliográficos para reacciones aparentemente similares con frecuencia difieren por un factor de 2 o más. Los rendimientos dados en este libro son los *comunes* que podría obtener un buen estudiante con una técnica excelente.

ESPECTROSCOPIA

La espectroscopia es una de las herramientas más importantes del químico orgánico. Este libro desarrolla la teoría para cada tipo de espectroscopia y explica las características espectrales. Las características más útiles y confiables se resumen en un número pequeño de reglas generales que permiten al estudiante interpretar la mayoría de los espectros sin buscar o memorizar grandes tablas de información. Para uso de referencia, se proporcionan como apéndices tablas completas de la información de RMN e IR, y una versión más completa de las reglas de Woodward-Fieser para el UV.

Este método es muy efectivo con la espectroscopia IR y de RMN, y con la espectrometría de masas. Se dan las reglas prácticas para ayudar a los estudiantes a ver qué información está disponible en el espectro y qué características espectrales corresponden con qué características estructurales. Los problemas resueltos muestran cómo se combina la información a partir de varios espectros para proponer una estructura. El objetivo es ayudar a los estudiantes a desarrollar un sentimiento intuitivo para el uso de la espectroscopia en la resolución de problemas estructurales.

NOMENCLATURA

A lo largo del libro se destaca la nomenclatura de la IUPAC, pero también se explica la nomenclatura común, la cual se usa para desarrollar la confianza de los estudiantes. El enseñar sólo la nomenclatura de la IUPAC podría justificarse en la teoría, pero pondría en desventaja a los estudiantes en estudios posteriores y al usar la bibliografía. La mayor parte de la bibliografía de química, biología y medicina usa nombres como metil etil cetona, ácido isovalérico, éter metil *tert*-butílico, ácido γ -aminobutírico y ϵ -caprolactama. Este libro señala por qué con frecuencia se prefiere la nomenclatura sistemática, aunque también promueve la familiaridad con los nombres comunes.

He disfrutado trabajar en esta nueva edición y he tratado de que no haya errores en el texto, pero no dudo de que se habrán ido algunos. Si encuentra un error o tiene sugerencias sobre cómo mejorar el libro, por favor hágamelo saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA 99362; e-mail wadelg@whitman.edu). Los errores pueden corregirse rápido en la siguiente impresión. Ya he comenzado un archivo de cambios posibles y mejoras para la octava edición, y espero que muchos de los usuarios actuales contribuyan con sugerencias. Espero que este libro haga su trabajo más sencillo y ayude a que más estudiantes tengan éxito. Ésta es la razón más importante de por qué lo escribí.

RECURSOS PARA EL PROFESOR (EN INGLÉS)

En la página web del libro encontrará material de apoyo como preguntas CRS interactivas; lecturas en PowerPoint; el Test Bank, un banco de datos en archivos de Word; y el TestGen, una versión computarizada del Test Item File (archivo de pruebas) que permite a los profesores crear y ajustar exámenes de acuerdo con sus necesidades.

Agradecimientos

Pearson agradece a los centros de estudio y profesores usuarios de esta obra su apoyo y retroalimentación, elemento fundamental para esta nueva edición de *Química orgánica*.

ESPAÑA

Miguel Ángel Maestro Saavedra	Universidad de A Coruña
Ángel Manuel Montaña Pedrero	Universidad de Barcelona Departamento de Química Orgánica
Miguel Ferrero Fuertes	Universidad de Oviedo

MÉXICO

Distrito Federal

Enrique Solís García	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus Ciudad de México
Irma Salgado Escobar	Universidad Iberoamericana
Adonay Elías Jiménez	
Graciela Canseco Melchor	
María del Carmen Doria Serrano	
Martha Ibargüengoitia Correa	
Susana Ortiz de Elguea Ruigomez	

Estado de México

Fredy Cuéllar Robles	Instituto Tecnológico de Toluca
Mónica Patricia Silva Jiménez	Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, campus Toluca Escuela de Ingeniería y Arquitectura
Gabriel Arturo Arroyo Razo	Universidad Nacional Autónoma de México
José Luis Aguilera Fuentes	Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Olivia Noguez Córdova	

Guanajuato

Teresa Sánchez Pérez	Instituto Tecnológico de Celaya
----------------------	---------------------------------

Hidalgo

Óscar Rodolfo Suárez Castillo	Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
-------------------------------	---

Jalisco

Virginia Marañón Ruiz

Nuevo León

Ramiro Quintanilla Licea	Universidad Autónoma de Nuevo León Facultad de Ciencias Biológicas
Norma Tiempos Flores	Universidad Autónoma de Nuevo León
Olivia Carolina Porras Andujo	Facultad de Ciencias Químicas

Puebla

Gloria Isabel Moreno Morales	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Lydia María Pérez Díaz	Facultad de Ingeniería Química
Felipe Córdova Lozano	Universidad de las Américas, Puebla
Miguel Ángel Méndez Rojas	

San Luis Potosí

Elisa Leyva Ramos	Universidad Autónoma de San Luis Potosí Facultad de Ciencias Químicas
-------------------	---

Tamaulipas

Ramiro Garza Molina	Universidad Autónoma de Tamaulipas Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa-Rodhe
---------------------	--

Veracruz

Gerardo Valerio Alfaro	Instituto Tecnológico de Veracruz
------------------------	--------------------------------------

Reconocimientos

Me complace agradecer a tanta gente talentosa que ayudó con esta revisión. Sobre todo, a Jan Simek, autor del Manual de soluciones, quien constantemente me ha dado excelentes consejos y juicios razonables a lo largo de varias ediciones de este libro. En esta edición, Jan realizó aportaciones en todas las revisiones de los capítulos y ayudó con la escritura de la nueva sección sobre la metátesis de olefinas. También es coautor de la mayoría de los problemas nuevos y de todas las respuestas a los problemas seleccionados. Gracias en particular a John Murdzek y Ray Mullaney, quienes realizaron miles de sugerencias útiles a lo largo del proceso de escritura y revisión, y quienes ayudaron a dar forma a esta nueva edición.

Me gustaría agradecer a los revisores por su valiosa percepción y comentarios. Aunque no adopté todas sus sugerencias, la mayoría fueron útiles y contribuyeron a la calidad del producto final.

Revisores de la séptima edición

Jung-Mo Ahn	University of Texas at Dallas
Arthur J. Ashe	University of Michigan
Merritt B. Andrus	Brigham Young University
David Brown	St. John's University
Kristen Meisenheimer	Cal Polytechnic at San Luis Obispo
Stephen A. Miller	University of Florida
Guillermo Moyna	University of the Sciences in Philadelphia
Anthony J. Pearson	Case Western Reserve University
Stanley Raucher	University of Washington
David Son	Southern Methodist University
Joseph B. Wachter	Michigan State University

Revisores de la sexta edición

Bill Baker	University of South Florida
Barry Coddens	Northwestern University
Barbara Colonna	University of Miami
Chris Gorman	North Carolina State University
Geneive Henry	Susquehanna University
William Jenks	Iowa State University
Przemyslaw Maslak	Pennsylvania State University
Rabi Musah	University at Albany
Allan Pinhas	University of Cincinnati
Suzanne Ruder	Virginia Commonwealth University
Maria de Graca Vicente	Louisiana State University

Revisores del manuscrito de la sexta edición

David Alonso	Andrews University
Dan Becker	Loyola University
John Berger	Montclair State University
Bob Bly	University of South Carolina
Mary Boyd	Loyola University, Chicago
Hindy Bronstein	Fordham College at Lincoln Center
Philip Brown	North Carolina State University
Christine Brzezowski	University of Alberta
Patrick Buick	Florida Atlantic University
David Cantillo	Hillsborough Community College
Dee Ann Casteel	Bucknell University
Amber Charlebois	William Paterson University
Cai Chengzhi	University of Houston
Jamie Lee Cohen	Pace University
Richard Conley	Middlesex County College
Robert Crow	St. Louis College of Pharmacy
William Donaldson	Marquette University
Aouad Emmanuel	Rutgers University, Newark Campus
Malcolm Forbes	University of North Carolina, Chapel Hill
Anne Gaquere	State University of West Georgia
Rainer Glaser	University of Missouri, Columbia

Steven Graham	St. John's University, Jamaica
Fathi Halaweish	South Dakota State University
Julius Harp	North Carolina A&T University
Christine Hermann	Radford University
Kathy Hess	Cypress College
Steve Holmgren	Montana State University
Angela King	Wake Forest University
Vera Kolb	University of Wisconsin, Parkside
Paul Kropp	University of North Carolina, Chapel Hill
Scott Lewis	James Madison University
Guigen Li	Texas Tech University
Helena Malinakova	University of Kansas
Mark Mascal	University of California, Davis
John Masnovi	Cleveland State University
John McBride	Northwest Vista College
Martin McClinton	Brevard Community College
James R. McKee	University of the Sciences in Philadelphia
Gary Miracle	Texas Tech University
Gholam Mirafzal	Drake University
Tom Mitzel	Trinity College
David Modarelli	University of Akron
Andrew Morehead	East Carolina University
Richard Morrison	University of Georgia
Thomas Nalli	Winona State University
Michael Nee	University of California, Berkeley
Mark Niemczyk	Wheaton College
Glenn Nomura	Georgia Perimeter College
Patrick O'Connor	Rutgers University
Cyril Parkanyi	Florida Atlantic University
Anthony Pearson	Case Western Reserve University
John Penn	West Virginia University
James Poole	Ball State University
Owen Priest	Northwestern University
John Rainier	University of Utah
Kirk Schanze	University of Florida
David Shultz	North Carolina State University
Joseph Sloop	United States Military Academy
Luise Strange	Georgia Perimeter College
John Struss	University of Tampa
Joseph Tufariello	University at Buffalo
Kent Voelkner	Lake Superior State College
Dan Von Riesen	Roger Williams University
Sheild Wallace	Albuquerque Technical Vocational Institute
Lisa Whalen	University of New Mexico

Revisores de precisión de la sexta edición

Thomas Nalli	Winona State University
Susan Schelble	University of Colorado at Denver

Por último, deseo agradecer a la gente de Prentice Hall, cuya dedicación y flexibilidad contribuyeron para concluir satisfactoriamente este proyecto. A la editora asistente Carol DuPont y a la editora en jefe Nicole Folchetti por mantener el proyecto en marcha, asegurando que los recursos necesarios estuvieran disponibles y realizando muchos comentarios y sugerencias útiles. A la editora de producción Rebeca Dunn quien mantuvo el proceso de producción organizado, por buen camino y en los tiempos previstos. Ha sido un placer trabajar con todas estas personas tan profesionales y competentes.

L. G. Wade, Jr.
Walla Walla, Washington

¿Cómo puede ayudarle su texto a pensar en la química orgánica de manera diferente?

En las siguientes páginas encontrará un resumen breve de algunas de las características empleadas para guiarlo a lo largo de este curso.

Se proporcionan varios tipos de ayudas de estudio para enfatizar y revisar los puntos más importantes, y el texto usa una gama de colores que le dirá cómo identificar cada ayuda y su propósito.

Piense en azul

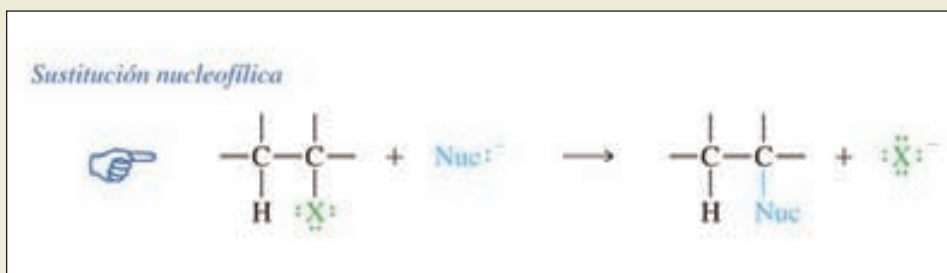
Eche un vistazo a las características en azul para ayudarle a organizar y revisar el material.

Piense en verde

Revise las características en verde que le ayudan a resolver problemas.



PIENSE EN Azul



Iconos de primera exposición

En este texto aparecen cientos de reacciones, y muchos tipos de reacciones aparecen varias veces. Los **iconos de primera exposición**, una mano azul apuntando, indican la introducción de una reacción importante. Cuando estudia estas reacciones, este icono le ayudará a saber cuándo está viendo una reacción por primera vez.

REGLA DE ZAITSEV: en las reacciones de eliminación predomina el alqueno más sustituido.



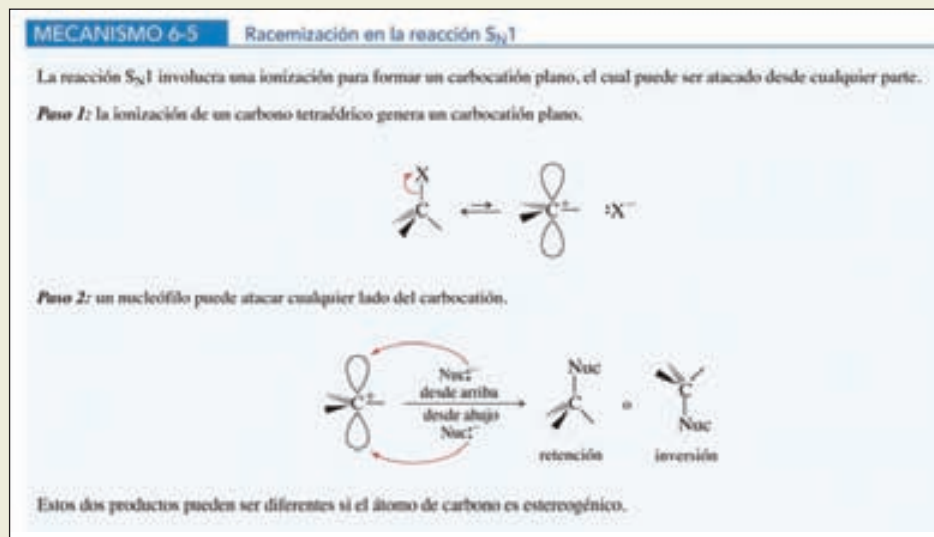
Reglas

Las reglas bien conocidas, las ideas importantes y las definiciones clave se resaltan en letras azules. Esto es primordial para la comprensión del material del capítulo correspondiente.

Más ayudas para organizar su estudio

- Los **resúmenes de reacciones** incluyen referencias cruzadas a reacciones que se explican en otra parte.
- Los **glosarios** al final de cada capítulo definen y explican los términos técnicos abordados y le ayudan a repasar el material del capítulo.
- Las **tablas de resumen** sirven para comparar y contrastar el material y lo conduce a un resumen conciso cuando existe una gran cantidad de información.

Este libro usa un esquema de colores para ayudarle a identificar cada ayuda y su propósito. Las características en **AZUL** le facilitan la organización y repaso del material.



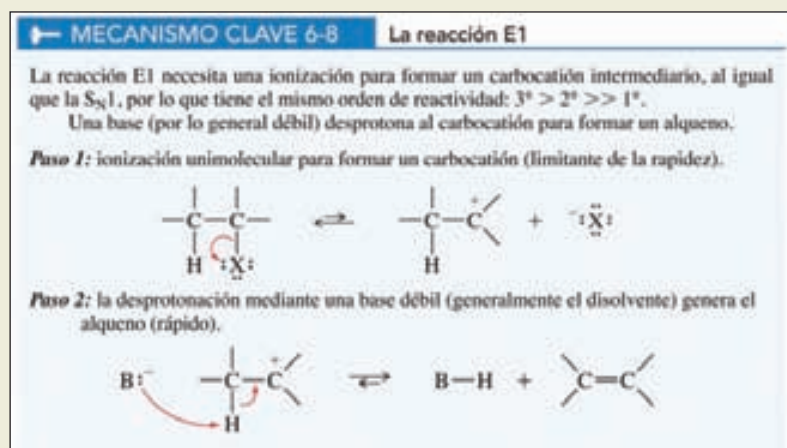
Recuadros de mecanismos

Los **recuadros de mecanismos** le ayudan a comprender cómo se llevan a cabo las reacciones, enfocándose en los pasos individuales de cada reacción. Tienen encabezados grandes en azul para que pueda localizarlos con facilidad a medida que hojear el libro.

Recuadros de mecanismos clave

Marcados por un icono de llave, los **MECANISMOS CLAVE** son los principios mecánicos fundamentales que vuelven a utilizarse durante el curso. Son las piezas que componen la mayoría de los demás mecanismos.

Encontrará una lista completa de estos mecanismos en la tabla de contenido de este libro.



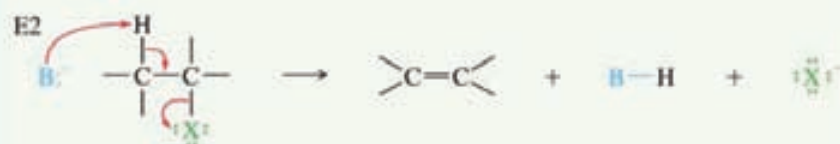
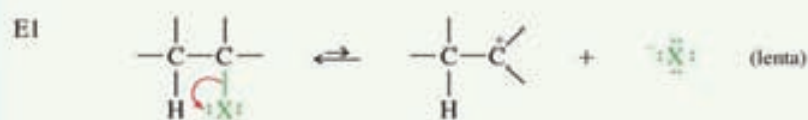
PIENSE EN Verde

Estrategias para resolver problemas

Abordar la resolución de problemas puede ser desafiante para muchos estudiantes, y estas estrategias le ayudan a dividir los problemas en piezas más sencillas. Se proporcionan métodos para resolver problemas complicados, como los que requieren proponer mecanismos y desarrollar síntesis de varios pasos. Sirven como un punto inicial, no una ruta garantizada para las respuestas.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

PREDICCIÓN DE SUSTITUCIONES NUCLEOFÍLICAS Y ELIMINACIONES



Dado un conjunto de reactivos y disolventes, ¿cómo puede predecir qué productos resultarán y cuáles mecanismos estarán involucrados? ¿Debe memorizar toda esta teoría sobre sustituciones nucleofílicas y eliminaciones? En este punto, algunas veces los estudiantes se sienten abrumados.

Memorizar no es la mejor manera de abordar este material, ya que las respuestas no son absolutas y hay muchos factores involucrados. Además, el mundo real con sus reactivos y disolventes reales no es tan limpio como nuestras ecuaciones en el papel. La mayoría de los nucleófilos también son básicos, y la mayoría de las bases también son nucleofílicas. Muchos disolventes pueden solvatar iones o reaccionar como nucleófilos, o ambos. Revisaremos los factores más importantes que determinan la ruta de una reacción y los organizaremos en una secuencia que le permita predecir tanto como sea posible.

El primer principio que se debe comprender es que *no siempre podemos predecir un producto único o un mecanismo único*. Con frecuencia, lo mejor que podemos hacer es eliminar algunas de las posibilidades y hacer algunas buenas predicciones. Recuerde esta limitación, aquí hay algunas pautas generales:

Cuando necesite ayuda para la resolución de problemas, busque las características en VERDE, como Estrategia para resolver problemas, Consejo para resolver problemas y Habilidades esenciales para resolver problemas.

Consejo para resolver problemas

Estas sugerencias aparecen al margen del texto y le recuerdan los hechos o principios que pueden ser de utilidad para la resolución de tipos comunes de problemas. Son consejos que le proporciona el autor a sus estudiantes para ayudarles a resolver problemas y repasar para los exámenes.

Consejo para resolver problemas

No intente memorizar todo lo que vio en este capítulo. Intente comprender lo que ocurre en las diferentes reacciones. Cierta memorización es necesaria, pero si sólo memoriza todo, no podrá predecir nuevas reacciones.

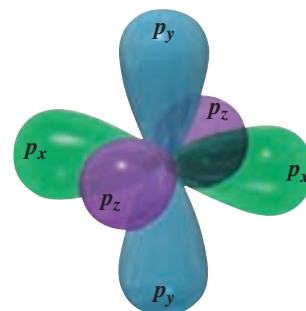
Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 6

1. Nombrar correctamente los haluros de alquilo e identificarlos como primarios, secundarios o terciarios.
2. Predecir los productos de las reacciones S_N1 , S_N2 , $E1$ y $E2$, incluida su estereoquímica.
3. Plantear los mecanismos y perfiles de energía de las reacciones S_N1 , S_N2 , $E1$ y $E2$.
4. Predecir y explicar el reordenamiento de carbocationes en reacciones de primer orden.
5. Predecir cuáles sustituciones nucleofílicas o eliminaciones serán más rápidas, de acuerdo con las diferencias relacionadas con el sustrato, base/nucleófilo, grupo saliente o disolvente.
6. Predecir si una reacción será de primer o de segundo orden.
7. Cuando sea posible, predecir si predominará la sustitución nucleofílica o la eliminación.
8. Utilizar la regla de Zaitsev para predecir los productos principal y secundario de una eliminación.

Habilidades esenciales para resolver problemas

Esta lista, que se encuentra al final de cada capítulo, le recuerda las habilidades que necesita para resolver los problemas comunes asociados con ese material del capítulo. La lista puede señalar conceptos que debería repasar, o sugerir tipos de problemas y soluciones que no ha considerado. Esta lista con frecuencia es un buen prelude para resolver los problemas de final de capítulo.

1

INTRODUCCIÓN
Y REPASO

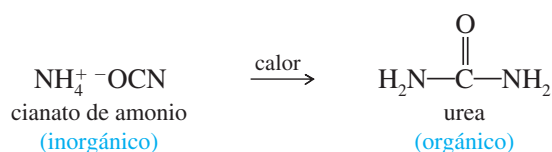
1-1

Los orígenes
de la química
orgánica

La definición moderna de química orgánica es *la química de los compuestos del carbono*. ¿Qué tiene de especial el carbono que toda una rama de la química se dedica a estudiar sus compuestos? A diferencia de la mayoría de los otros elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una amplia variedad de elementos. Se pueden generar cadenas y anillos de átomos de carbono para formar una variedad infinita de moléculas, y es esta diversidad de compuestos del carbono la que representa la base de la vida en la Tierra. Los seres vivos están formados principalmente de compuestos orgánicos complejos, los cuales se ocupan de las funciones estructurales, químicas o genéticas.

El término **orgánico** significa literalmente “derivado de los organismos vivos”. En un principio, la ciencia de la química orgánica se encargaba del estudio de los compuestos extraídos de organismos vivos y de sus productos naturales. Compuestos como el azúcar, urea, almidón, ceras y aceites vegetales se consideraban “orgánicos”, y la gente aceptaba el **Vitalismo**, la creencia de que los productos naturales necesitaban una “fuerza vital” para producirlos. La química orgánica estudiaba entonces a los compuestos que tenían una fuerza vital, mientras que la química inorgánica estudiaba los gases, las piedras, los minerales y los compuestos que podían generarse a partir de ellos.

En el siglo XIX, ciertos experimentos mostraron que los compuestos orgánicos podían sintetizarse a partir de compuestos inorgánicos. En 1828, el químico alemán Friedrich Wöhler transformó al cianato de amonio, formado a partir de amoníaco y ácido ciánico, en urea simplemente al calentarlo en ausencia de oxígeno.



La urea siempre había provenido de organismos vivos y se presumía que contenía la fuerza vital, aunque el cianato de amonio es inorgánico y por lo tanto carece de la fuerza vital. Varios químicos argumentaron que algún rastro de la fuerza vital de las manos de Wöhler seguramente había contaminado la reacción, pero la mayoría admitió la posibilidad de sintetizar compuestos orgánicos a partir de inorgánicos. Se realizaron muchas otras síntesis, y al final se descartó la teoría de la fuerza vital.

Como a principios del siglo XIX se refutó el Vitalismo, se podría pensar que en la actualidad la teoría ya no existe, ¡pero estaría equivocado! El Vitalismo persiste hoy en día en las mentes de aquellos que creen que las vitaminas, compuestos saborizantes, etcétera, “naturales” (derivados de las plantas) son de cierta manera diferentes y más saludables que los compuestos idénticos “artificiales” (sintetizados).



Corazón artificial autosuficiente de Abiomed, el cual se implantó por primera vez en un paciente el 2 de julio de 2001. El armazón externo es de policarbonato, y las válvulas y la cámara interna son de poliuretano.

Como químicos sabemos que los compuestos derivados de las plantas y los compuestos sintetizados son idénticos. Si asumimos que son puros, la única forma de distinguirlos es mediante datación utilizando ^{14}C : los compuestos sintetizados a partir de petroquímicos tienen un contenido menor de ^{14}C radiactivo y parecen antiguos debido a que su ^{14}C ha disminuido con el tiempo. Los compuestos derivados de las plantas se han sintetizado recientemente a partir del CO_2 del aire, por lo que éstos tienen mayor contenido de ^{14}C . Algunos proveedores importantes de productos químicos ofrecen análisis de la relación de isótopos para mostrar que sus “productos naturales” tienen mayor contenido de ^{14}C y que se derivan de las plantas. Estos análisis sofisticados dan un aire de alta tecnología a esta forma de Vitalismo del siglo XXI.

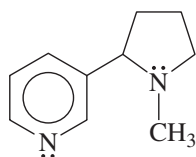
Aun cuando los compuestos orgánicos no necesitan una fuerza vital, de todas maneras se diferencian de los compuestos inorgánicos. La característica distintiva de los compuestos orgánicos es que *todos* contienen uno o más átomos de carbono. Sin embargo, no todos los compuestos de carbono son sustancias orgánicas; sustancias tales como el diamante, grafito, dióxido de carbono, cianato de amonio y carbonato de sodio se derivan de minerales y tienen propiedades inorgánicas típicas. No obstante, la mayoría de los millones de compuestos del carbono se clasifican como orgánicos.

En gran medida los seres humanos estamos formados por moléculas orgánicas y nos nutrimos con los compuestos orgánicos de los alimentos. Las proteínas de nuestra piel, los lípidos de las membranas celulares, el glucógeno del hígado y el ADN que se encuentra en el núcleo de nuestras células son todos compuestos orgánicos. Nuestro cuerpo también es regulado y defendido por compuestos orgánicos complejos.

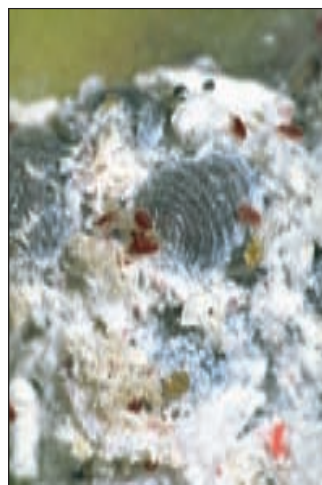
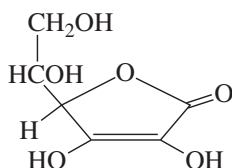
Uno de los efectos de la nicotina es aumentar la concentración de dopamina, una sustancia química del sistema de recompensa del cerebro. La liberación de esta sustancia hace que los fumadores se sientan bien y refuerza la necesidad de fumar.



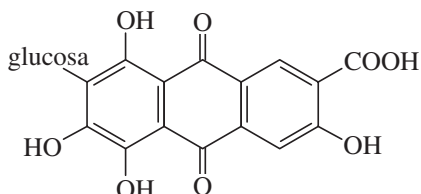
nicotina



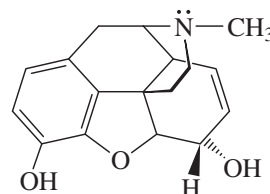
vitamina C



carmín



morfina



Cuatro ejemplos de compuestos orgánicos en organismos vivos. El tabaco contiene nicotina, un alcaloide adictivo. Los escaramujos contienen vitamina C, esencial para prevenir el escorbuto. El colorante rojo carmín proviene de las cochinillas, las cuales se muestran en el nopal. Las amapolas contienen morfina, un alcaloide analgésico y adictivo.

Una de las razones por las cuales los químicos sintetizan derivados de compuestos orgánicos complejos como la morfina es el descubrir nuevos fármacos que conserven las propiedades benéficas (analgésicos potentes), pero no las propiedades nocivas (altamente adictivas).

Los químicos han aprendido a sintetizar o simular muchas de estas moléculas complejas. Los productos sintéticos sirven como fármacos, medicamentos, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras. Muchos de los avances médicos más importantes son en realidad avances en la química orgánica. Se desarrollan nuevos fármacos sintéticos para combatir enfermedades, y los nuevos polímeros son moldeados para reemplazar órganos dañados. La química orgánica ha cerrado el círculo. Comenzó como el estudio de los compuestos derivados de “órganos”, y ahora nos proporciona los fármacos y materiales que necesitamos para salvar o sustituir dichos órganos.

Antes de comenzar a estudiar química orgánica, debemos repasar algunos principios básicos. Los conceptos de la estructura atómica y molecular son cruciales para comprender la estructura y los enlaces de los compuestos orgánicos.

1-2A Estructura del átomo

Los átomos están formados por protones, neutrones y electrones. Los protones tienen carga positiva y se encuentran junto con los neutrones (sin carga) en el núcleo. Los electrones, los cuales tienen una carga negativa de igual magnitud a la carga positiva del protón, ocupan el espacio que rodea al núcleo (figura 1-1). Los protones y neutrones tienen masas parecidas, aproximadamente 1800 veces la masa de un electrón. Casi toda la masa del átomo se concentra en el núcleo, pero son los electrones quienes participan en los enlaces y en las reacciones químicas.

Cada elemento se distingue por el número de protones en el núcleo (el número atómico). El número de neutrones en general es muy similar al número de protones, aunque el número de neutrones puede variar. Los átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones se conocen como **isótopos**. Por ejemplo, la clase más común de átomos de carbono tienen seis protones y seis neutrones en su núcleo. Su número de masa (la suma de protones y neutrones) es 12, y escribimos su símbolo como ^{12}C . Aproximadamente el 1 por ciento de los átomos de carbono tiene siete neutrones; el número de masa es 13 y se escribe ^{13}C . Una fracción muy pequeña de los átomos de carbono tiene ocho neutrones y un número de masa de 14. El isótopo ^{14}C es radiactivo, con una vida media (el tiempo que toma para que la mitad de los núcleos decaigan) de 5730 años. El decaimiento predecible del ^{14}C se utiliza para determinar la antigüedad de los materiales orgánicos de hasta 50,000 años.

1-2B Estructura electrónica del átomo

Las propiedades químicas de un elemento se determinan mediante el número de protones en el núcleo y el correspondiente número de electrones alrededor de éste. Los electrones forman enlaces y determinan la estructura de las moléculas resultantes. Debido a que son pequeños y ligeros, los electrones presentan propiedades tanto de partículas como de ondas; en muchos sentidos, los electrones de átomos y moléculas se comportan más como ondas que como partículas.

Los electrones que están alrededor del núcleo se encuentran en **orbitales**. El *principio de incertidumbre de Heisenberg* establece que nunca podemos determinar exactamente en dónde se encuentra el electrón; sin embargo, podemos determinar la **densidad electrónica**, la probabilidad de encontrar al electrón en una parte específica del orbital. Entonces, un orbital es un estado de energía permitido para un electrón, con una función de probabilidad asociada que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio.

Los orbitales atómicos se agrupan en distintas “capas” a diferentes distancias del núcleo. Cada capa se identifica mediante un número cuántico principal, n , con $n = 1$ para la capa de menor energía y más cercana al núcleo. Conforme n aumenta, las capas se alejan del núcleo, tienen mayor energía y pueden albergar a más electrones. La mayoría de los elementos comunes de los compuestos orgánicos se encuentran en las dos primeras filas (periodos) de la tabla periódica, lo que indica que sus electrones se encuentran en las dos primeras capas electrónicas. La primera capa ($n = 1$) puede alojar dos electrones, y la segunda ($n = 2$) puede alojar ocho.

La primera capa electrónica sólo contiene al orbital $1s$. Todos los orbitales s son simétricamente esféricos, lo que significa que son no direccionales. La densidad electrónica es únicamente función de la distancia desde el núcleo. La densidad electrónica del orbital $1s$ aparece en la figura 1-2. Observe que la densidad electrónica es mayor en el núcleo y disminuye exponencialmente al aumentar la distancia desde el núcleo. Podemos imaginar al orbital $1s$ como un capullo de algodón, con la semilla en medio representando el núcleo. La densidad del algodón es más elevada cerca de la semilla, y se hace menos densa a distancias mayores de este “núcleo”.

La segunda capa electrónica consiste en los orbitales $2s$ y $2p$. El orbital $2s$ es simétricamente esférico como el orbital $1s$, pero su densidad electrónica no es una simple función exponencial. El orbital $2s$ tiene una cantidad más pequeña de densidad electrónica cercana al núcleo. La mayor parte de la densidad electrónica está muy alejada, más allá de una región de densidad electrónica cero llamada **nodo**. Debido a que la mayor parte de la densidad electró-

1-2

Principios de la estructura atómica

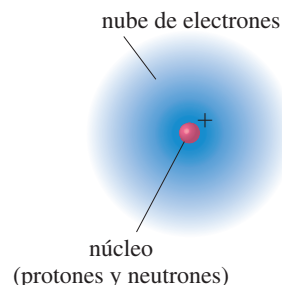
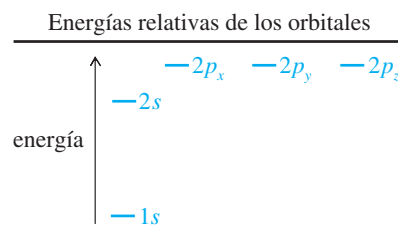
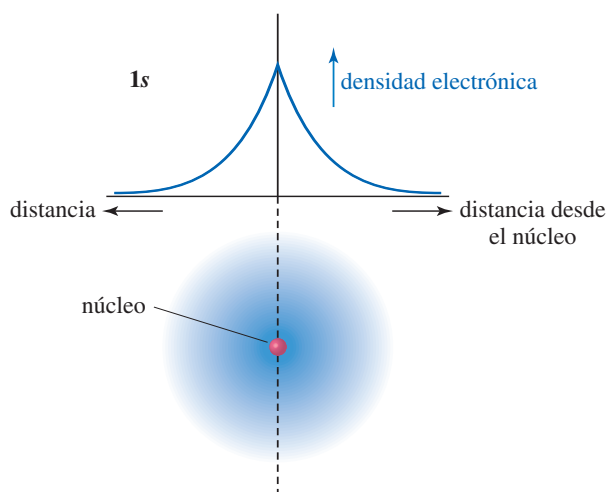


FIGURA 1-1
Estructura atómica básica. Un átomo tiene un núcleo denso, cargado positivamente y rodeado por una nube de electrones.



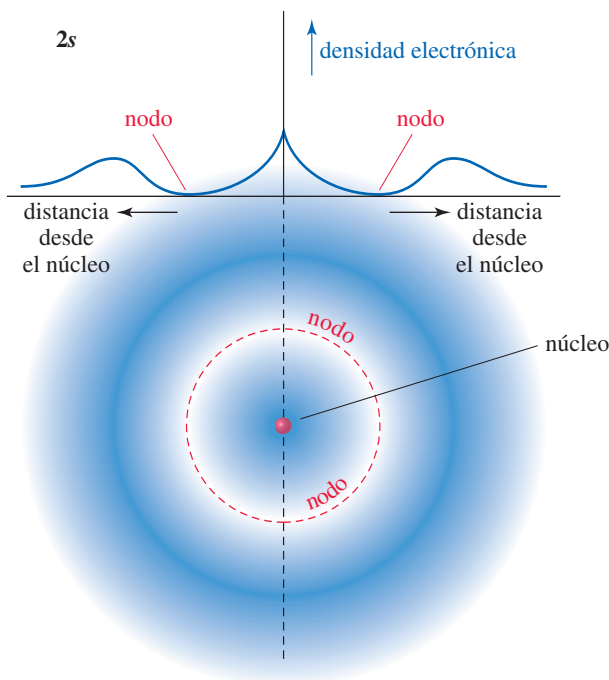


■ FIGURA 1-2

Gráfica y diagrama del orbital atómico 1s. La densidad electrónica es más elevada en el núcleo y disminuye exponencialmente cuando la distancia desde el núcleo aumenta en cualquier dirección.

La densidad del 2s está más alejada del núcleo que la del 1s, el orbital 2s tiene mayor energía. La figura 1-3 presenta una gráfica del orbital 2s.

Además del orbital 2s, la segunda capa también contiene tres orbitales atómicos 2p, orientados respectivamente en cada una de las tres direcciones espaciales. Estos orbitales se conocen como $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, de acuerdo con su dirección a lo largo de los ejes x , y o z . Los orbitales 2p tienen ligeramente mayor energía que los 2s, ya que la ubicación promedio de un electrón en un orbital 2p se encuentra más alejada del núcleo. Cada orbital p consiste en dos lóbulos, cada uno a ambos lados del núcleo, con un **plano nodal** en el núcleo. El plano nodal es una región espacial plana, la cual incluye al núcleo, con una densidad electrónica igual a cero. Los tres orbitales 2p difieren sólo en su orientación espacial, por lo que tienen energías idénticas. Los orbitales con energías idénticas se conocen como **orbitales degenerados**. La figura 1-4 muestra las formas de los tres orbitales atómicos degenerados 2p.



■ FIGURA 1-3

Gráfica y diagrama del orbital atómico 2s. El orbital 2s tiene una pequeña región de alta densidad electrónica cercana al núcleo, pero la mayor parte de la densidad electrónica se encuentra alejada de él, más allá de un nodo, o región de densidad electrónica cero.

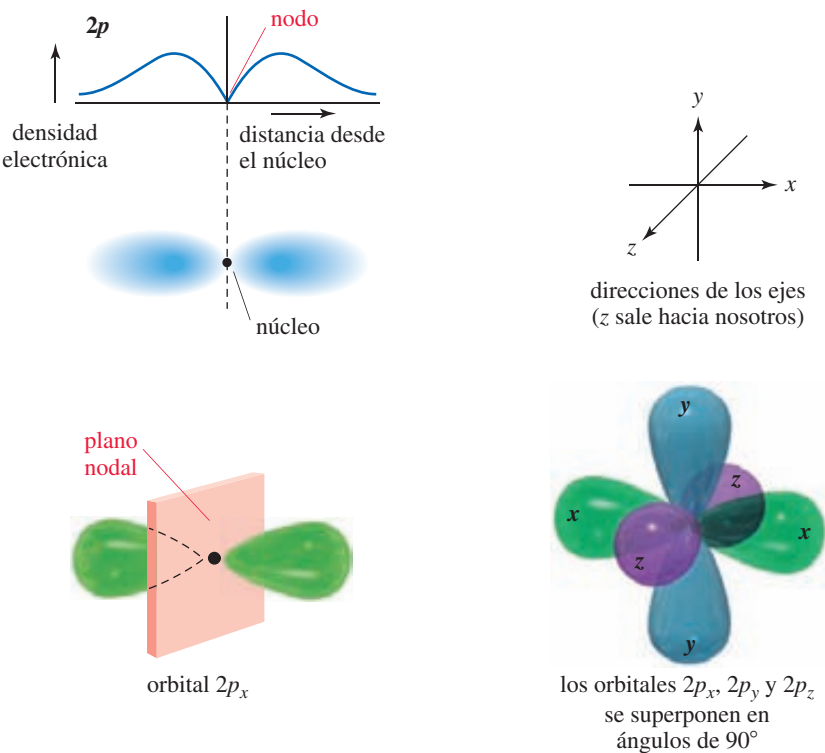


FIGURA 1-4
Orbitales 2p. Los tres orbitales 2p se encuentran orientados en ángulos rectos entre sí. Cada uno se marca de acuerdo con su orientación a lo largo del eje x, y o z.

El *principio de exclusión de Pauli* nos dice que cada orbital puede albergar un máximo de dos electrones, dado que sus espines están apareados. La primera capa (un orbital 1s) puede alojar dos electrones. La segunda capa (un orbital 2s y tres orbitales 2p) puede albergar ocho electrones, y la tercera capa (un orbital 3s, tres orbitales 3p y cinco orbitales 3d) puede alojar 18 electrones.

1-2C Configuraciones electrónicas de los átomos

En alemán *aufbau* significa “construir”, y el *principio de aufbau* nos indica cómo elaborar la configuración electrónica de un átomo en su estado basal (el más estable). Si comenzamos con el orbital de menor energía, llenamos los orbitales en orden hasta haber añadido el número adecuado de electrones. La tabla 1-1 muestra las configuraciones electrónicas de los elementos que se encuentran en las dos primeras filas de la tabla periódica en su estado basal.

Configuraciones electrónicas de los elementos de la primera y segunda filas		
Elemento	Configuración	Electrones de valencia
H	1s ¹	1
He	1s ²	2
Li	1s ² 2s ¹	1
Be	1s ² 2s ²	2
B	1s ² 2s ² 2p ¹ _x	3
C	1s ² 2s ² 2p ¹ _x 2p ¹ _y	4
N	1s ² 2s ² 2p ¹ _x 2p ¹ _y 2p ¹ _z	5
O	1s ² 2s ² 2p ² _x 2p ² _y 2p ¹ _z	6
F	1s ² 2s ² 2p ² _x 2p ² _y 2p ² _z	7
Ne	1s ² 2s ² 2p ² _x 2p ² _y 2p ² _z	8

■ FIGURA 1-5

Las tres primeras filas (periodos) de la tabla periódica. La organización de la tabla periódica es el resultado del llenado de los orbitales atómicos en orden creciente de energía. Para estos elementos representativos, el número de la columna corresponde al número de electrones de valencia.

Tabla periódica parcial

							gases nobles (VIII)	
IA								
H	IIA		IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	He
Li	Be		B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg		Al	Si	P	S	Cl	Ar

El carbonato de litio, una sal del litio, es un agente estabilizador del ánimo que se utiliza para tratar el desorden psiquiátrico conocido como manía. La manía se caracteriza por comportamientos tales como ánimo exaltado, sentimientos de grandeza, pensamiento acelerado e incapacidad para dormir. Aún no se sabe cómo es que el carbonato de litio ayuda a estabilizar el estado de ánimo de estos pacientes.

La tabla 1-1 ilustra dos conceptos adicionales. Los **electrones de valencia** son aquellos que se encuentran en la capa externa. El carbono tiene cuatro electrones de valencia, el nitrógeno cinco y el oxígeno seis. El helio tiene dos electrones de valencia y el neón tiene ocho, lo que corresponde a una primera y segunda capas llenas, respectivamente. En general (para los elementos representativos), la columna o grupo de la tabla periódica corresponde al número de electrones de valencia (figura 1-5). El hidrógeno y el litio tienen un electrón de valencia, y ambos se encuentran en la primera columna (grupo IA) de la tabla periódica. El carbono tiene cuatro electrones de valencia y está en el grupo IVA.

En la tabla 1-1 observe que el tercero y cuarto electrones de valencia del carbono no están apareados y ocupan orbitales separados. Aunque el principio de exclusión de Pauli dice que dos electrones pueden ocupar el mismo orbital, los electrones se repelen entre sí, y para que se apareen se necesita energía adicional. La **regla de Hund** establece que cuando hay dos o más orbitales con la misma energía, los electrones se acomodarán en orbitales *distintos*, en lugar de aparearse en el mismo orbital. El primer electrón $2p$ (boro) se acomoda en un orbital $2p$, el segundo (carbono) entra en un orbital distinto, y el tercero (nitrógeno) ocupa el último orbital $2p$. Los electrones $2p$ cuarto, quinto y sexto deben aparearse con los tres primeros electrones.

PROBLEMA 1-1

- El nitrógeno tiene isótopos relativamente estables (vida media mayor que 1 segundo) con números de masa 13, 14, 15, 16 y 17. (Todos, excepto el ^{14}N y ^{15}N , son radiactivos). Calcule cuántos protones y neutrones hay en cada uno de estos isótopos del nitrógeno.
- Escriba las configuraciones electrónicas de los elementos de la tercera fila, los cuales aparecen en la tabla periódica parcial de la figura 1-5.

1-3

Formación de enlaces: la regla del octeto

En 1915, G. N. Lewis propuso diversas teorías nuevas que describían la forma en que los átomos se enlazaban para formar moléculas. Una de estas teorías establece que una capa llena de electrones es muy estable y que *los átomos transfieren o comparten electrones para lograr tener una capa llena de electrones*. Una capa llena de electrones es simplemente la configuración electrónica de un gas noble, como el He, Ne o Ar. A este principio se le ha llamado la **regla del octeto**, ya que una capa llena implica ocho electrones de valencia para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

1-3A Enlace iónico

Existen dos formas en las que los átomos pueden interactuar para lograr las configuraciones de los gases nobles. Algunas veces los átomos logran la configuración de un gas noble mediante la transferencia de electrones de un átomo a otro. Por ejemplo, el litio tiene un electrón más que la configuración del helio, y el flúor tiene un electrón menos que la configuración del neón. El litio pierde fácilmente su electrón de valencia, y el flúor gana uno:



La transferencia de un electrón da a cada uno de estos elementos la configuración de un gas noble. Los iones resultantes tienen cargas opuestas y se atraen mutuamente para formar un **enlace iónico**. Por lo general este enlace da como resultado la formación de una gran red cristalina, en lugar de moléculas individuales. El enlace iónico es común en compuestos inorgánicos, pero relativamente raro en compuestos orgánicos.

1-3B Enlace covalente

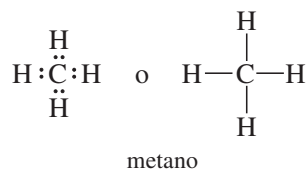
El **enlace covalente**, en el cual los electrones se comparten en lugar de transferirse, es el tipo más común de enlace en los compuestos orgánicos. Por ejemplo, el hidrógeno necesita un segundo electrón para lograr la configuración del gas noble helio. Si dos átomos de hidrógeno se juntan y forman un enlace, éstos “comparten” sus dos electrones y cada átomo tiene dos electrones en su capa de valencia.



En el capítulo 2 estudiaremos con más detalle el enlace covalente.

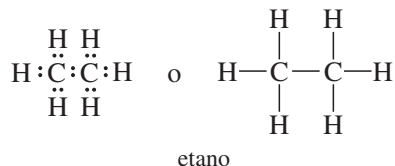
Una manera de simbolizar los enlaces de una molécula covalente es mediante las **estructuras de Lewis**, en las cuales cada electrón de valencia se representa mediante un punto. Un par de electrones de enlace se simboliza mediante un par de puntos o con un guión (—). Intentamos acomodar todos los átomos de tal manera que tengan las configuraciones adecuadas de un gas noble: dos electrones para el hidrógeno y octetos para los elementos de la segunda fila.

Considere la estructura de Lewis para el metano (CH_4).



El carbono contribuye con cuatro electrones de valencia y cada hidrógeno con uno, lo que da un total de ocho electrones. Los ocho electrones que rodean al carbono representan un octeto, y cada átomo de hidrógeno comparte dos de los electrones.

La estructura de Lewis para el etano (C_2H_6) es más compleja.

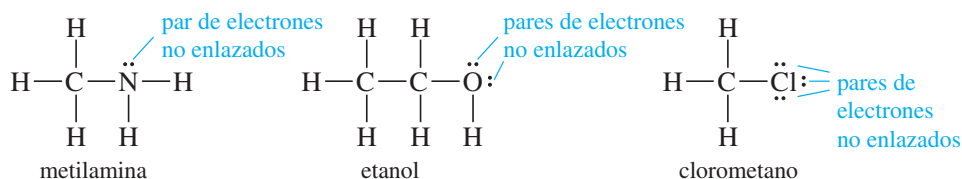


Una vez más, hemos calculado el número total de electrones de valencia (14) y los distribuimos de tal manera que cada átomo de carbono esté rodeado por 8 y cada hidrógeno por 2. La única estructura posible para el etano es la que se muestra, con los dos átomos de carbono compartiendo un par de electrones y cada átomo de hidrógeno compartiendo un par con uno de los carbonos. La estructura del etano muestra la característica más importante del carbono: su capacidad de formar enlaces fuertes carbono-carbono.

1-4

Estructuras de Lewis

Los **electrones no enlazados** son electrones de la capa de valencia que *no* se comparten entre dos átomos. Un par de electrones no enlazados con frecuencia se conoce como **par solitario de electrones**. Los átomos de oxígeno, nitrógeno y halógenos (F, Cl, Br, I) generalmente tienen electrones no enlazados en sus compuestos estables. Estos pares de electrones no enlazados ayudan a determinar la reactividad de sus compuestos de origen. Las siguientes estructuras de Lewis muestran un par de electrones no enlazados en el átomo de nitrógeno de la metilamina y dos pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno del etanol. Los átomos de los halógenos por lo general tienen tres pares de electrones no enlazados, como se aprecia en la estructura del clorometano.



Una estructura de Lewis correcta debe mostrar todos los pares de electrones no enlazados. Los químicos orgánicos con frecuencia dibujan estructuras que omiten la mayoría o todos los pares de electrones no enlazados. Éstas no son verdaderas estructuras de Lewis, ya que debemos imaginarnos el número correcto de electrones no enlazados.

Consejo

para resolver
problemas

Las estructuras de Lewis son la forma en que escribimos en química orgánica. Aprender a dibujarlas rápida y correctamente le será de ayuda a lo largo de este curso.

PROBLEMA 1-2

Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos.

- | | |
|--|--|
| (a) amoníaco, NH_3 | (b) agua, H_2O |
| (c) ion hidronio, H_3O^+ | (d) propano, C_3H_8 |
| (e) dimetilamina, CH_3NHCH_3 | (f) dietil éter, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ |
| (g) 1-cloropropano, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | (h) 2-propanol, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ |
| (i) borano, BH_3 | (j) trifluoruro de boro, BF_3 |

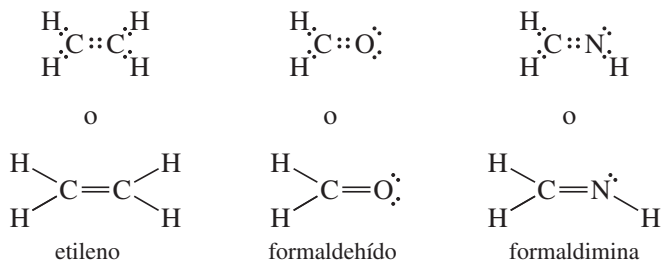
Explique qué hay de inusual en los enlaces de los compuestos de los incisos (i) y (j).

1-5

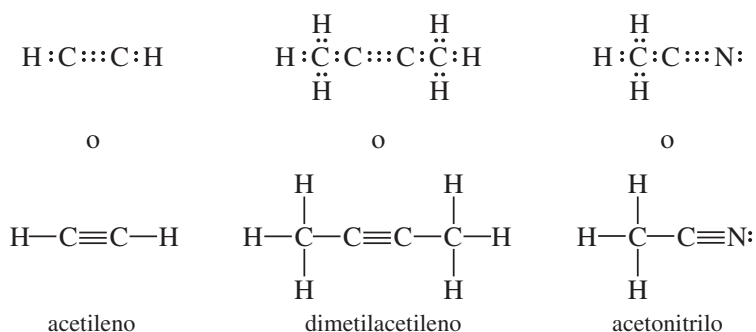
Enlaces múltiples

En la sección 1-4, cuando dibujamos las estructuras de Lewis, colocamos sólo un par de electrones entre dos átomos cualesquiera. Cuando dos átomos comparten un par de electrones se dice que forman un **enlace sencillo**. Muchas moléculas tienen átomos adyacentes que comparten dos o incluso tres pares de electrones. Cuando comparten dos pares se dice que forman un **enlace doble**, y cuando comparten tres forman un **enlace triple**.

El etileno (C_2H_4) es un compuesto orgánico con un enlace doble. Cuando dibujamos una estructura de Lewis para el etileno, la única manera de mostrar los dos átomos de carbono con octetos es dibujarlos compartiendo dos pares de electrones. Los siguientes ejemplos muestran compuestos orgánicos con enlaces dobles. En cada caso dos átomos comparten cuatro electrones (dos pares) para tener los octetos. Dos guiones ($\equiv$) simbolizan un enlace doble.



El acetileno (C_2H_2) tiene un enlace triple. Su estructura de Lewis muestra tres pares de electrones entre los átomos de carbono para formar los octetos. Los siguientes ejemplos presentan compuestos orgánicos con enlaces triples. Tres guiones simbolizan un enlace triple ($\equiv$).



Todas estas estructuras de Lewis muestran que el carbono normalmente forma cuatro enlaces en compuestos orgánicos neutros. El nitrógeno por lo general forma tres enlaces, y el oxígeno usualmente forma dos. El hidrógeno y los halógenos tienden a formar un solo enlace. El número de enlaces que un átomo por lo regular forma se conoce como su **valencia**. El carbono es tetravalente, el nitrógeno trivalente, el oxígeno divalente y el hidrógeno y los halógenos son monovalentes. Si recordamos el número usual de enlaces de estos elementos comunes, podemos escribir con mayor facilidad estructuras orgánicas. Si dibujamos una estructura y cada átomo tiene su número usual de enlaces, en general obtenemos una estructura de Lewis correcta.

RESUMEN

Patrones de enlaces comunes (neutros)

	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}- \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ -\text{N}- \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \cdot\cdot \\ -\text{O}- \\ \cdot\cdot \end{array}$	$-\text{H}$	$-\ddot{\text{Cl}}:$
	carbono	nitrógeno	oxígeno	hidrógeno	halógenos
valencia:	4	3	2	1	1
pares de electrones no enlazados:	0	1	2	0	3

PROBLEMA 1-3

Dibuje estructuras de Lewis para las siguientes fórmulas moleculares.

- | | | |
|---|---|--|
| (a) N_2 | (b) HCN | (c) HONO |
| (d) CO_2 | (e) CH_3CHNH | (f) HCO_2H |
| (g) $\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}$ | (h) HNNH | (i) C_3H_6 (un enlace doble) |
| (j) C_3H_4 (dos enlaces dobles) | (k) C_3H_4 (un enlace triple) | |

PROBLEMA 1-4

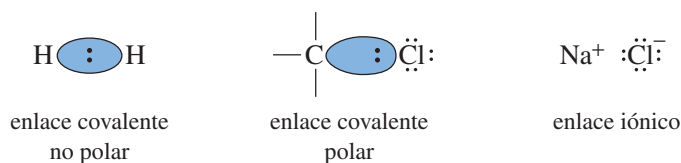
Encierre en un círculo todos los pares de electrones no enlazados de las estructuras que dibujó en el problema 1-3.

El acetileno es un hidrocarburo gaseoso de alta energía que es explosivo a presiones elevadas. Si se combina con oxígeno, el acetileno arde con una flama tan caliente que funde el acero. Este hidrocarburo se utiliza comúnmente en soldadura y en sopletes de corte que funcionan en cualquier parte, incluso bajo el agua. En el caso de los cilindros de gas, el acetileno se disuelve en acetona para evitar que esté demasiado concentrado y explote.

Consejo para resolver problemas

Estos "números usuales de enlaces" pueden ser enlaces sencillos, o podrían combinarse para formar enlaces dobles y triples. Por ejemplo, tres enlaces con el nitrógeno podrían ser tres enlaces sencillos, uno sencillo y uno doble, o un enlace triple ($:\text{N}\equiv\text{N}:$). Cuando resuelva problemas, considere todas las posibilidades.

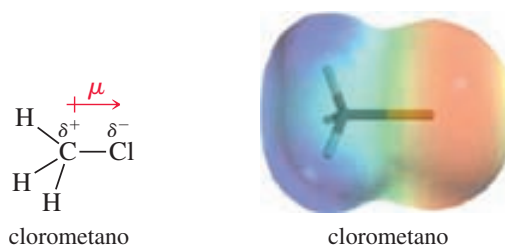
Un enlace en el que los electrones están compartidos de manera equitativa entre dos átomos se conoce como **enlace covalente no polar**. El enlace en el H_2 y el enlace $\text{C}-\text{C}$ del etano son enlaces covalentes no polares. En la mayoría de los enlaces entre dos elementos distintos, los electrones de enlace son atraídos con más fuerza por uno de los dos núcleos. Un par de electrones de enlace compartido de manera desigual se conoce como **enlace covalente polar**.



Por ejemplo, cuando el carbono se enlaza al cloro, los electrones de enlace son atraídos con más fuerza por el átomo de cloro. El átomo de carbono tiene una pequeña carga parcial positiva, y el cloro una pequeña carga parcial negativa. La figura 1-6 muestra el enlace polar car-

1-6

Electronegatividad y polaridad de enlace



■ FIGURA 1-6

Polaridad de enlace. El clorometano contiene un enlace polar carbono-cloro, con una carga parcial negativa sobre el cloro y una carga parcial positiva sobre el carbono. El mapa de potencial electrostático muestra una región roja (rica en electrones) alrededor de la carga parcial negativa y una región azul (pobre en electrones) alrededor de la carga parcial positiva. Los otros colores muestran valores intermedios de potencial electrostático.

bono-cloro en el clorometano. La polaridad del enlace se simboliza mediante una flecha con la punta hacia el extremo negativo del enlace polar y un signo de suma (+) en el extremo positivo. La polaridad de enlace se mide por medio del **momento dipolar** (μ), el cual se define como la cantidad de separación de carga (δ^+ y δ^-) multiplicada por la longitud de enlace. El símbolo δ^+ significa “una pequeña cantidad de carga positiva”; y δ^- significa “una pequeña cantidad de carga negativa”.

La figura 1-6 también muestra un **mapa de potencial electrostático (MPE)** para el clorometano, en el cual se utilizan colores para representar la distribución de carga calculada para una molécula. El rojo representa regiones ricas en electrones, el azul y el morado regiones pobres en electrones, y el naranja, amarillo y verde representan niveles intermedios de potencial electrostático. En el caso del clorometano, la región roja representa la carga parcial negativa sobre el cloro y la región azul representa las cargas parciales positivas sobre los átomos de carbono e hidrógeno.

Con frecuencia utilizamos las **electronegatividades** como una guía para predecir si un enlace dado será polar, así como la dirección de su momento dipolar. La escala de electronegatividad de Pauling, generalmente utilizada por los químicos orgánicos, se basa en las propiedades de enlace, y resulta útil para predecir la polaridad de los enlaces covalentes. Los elementos con electronegatividades más elevadas por lo regular presentan más atracción por los electrones de enlace. Por lo tanto, en un enlace de dos átomos distintos, el átomo con mayor electronegatividad será el extremo negativo del dipolo. La figura 1-7 muestra las electronegatividades de Pauling para algunos elementos importantes de compuestos orgánicos.

Observe que la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a través de la tabla periódica. El nitrógeno, oxígeno y los halógenos son más electronegativos que el carbono; el sodio, litio y magnesio son menos electronegativos. La electronegatividad del hidrógeno es parecida a la del carbono, por lo que en general consideramos a los enlaces C—H como no polares. En la sección 2-9 estudiaremos con más detalle la polaridad de los enlaces y las moléculas.

H 2.2						
Li 1.0	Be 1.6	B 2.0	C 2.5	N 3.0	O 3.4	F 4.0
Na 0.9	Mg 1.3	Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2
K 0.8						Br 3.0
						I 2.7

■ FIGURA 1-7

Las electronegatividades de Pauling de algunos elementos encontrados en compuestos orgánicos.

PROBLEMA 1-5

Utilice las electronegatividades para predecir la dirección de los momentos dipolares de los siguientes enlaces.

- | | | | | |
|----------|---------|---------|---------|----------|
| (a) C—Cl | (b) C—O | (c) C—N | (d) C—S | (e) C—B |
| (f) N—Cl | (g) N—O | (h) N—S | (i) N—B | (j) B—Cl |

1-7

Cargas formales

En los enlaces polares, las cargas parciales (δ^+ y δ^-) sobre los átomos enlazados son *reales*. Las **cargas formales** proporcionan un método para dar seguimiento a los electrones, pero pueden o no corresponder a las cargas reales. En la mayoría de los casos, si la estructura de Lewis muestra que un átomo tiene una carga formal, en realidad tiene al menos una parte de esa carga. El concepto de carga formal nos ayuda a determinar qué átomos poseen la mayor parte de la carga en una molécula cargada, y también nos ayuda a ver los átomos cargados en moléculas que son totalmente neutras.

Para calcular las cargas formales, cuente cuántos electrones contribuyen a la carga de cada átomo y compare ese número con el número de electrones de valencia del átomo neutro libre (dado por el número de grupo en la tabla periódica). Los electrones que contribuyen con la carga de un átomo son

1. *todos* sus electrones no compartidos (no enlazados); más
2. la *mitad* de los electrones (de enlace) que comparte con otros átomos, o un electrón de cada par de enlace.

La carga formal de un átomo dado puede calcularse mediante la fórmula

$$\text{carga formal (CF)} = [\text{número de grupo}] - [\text{electrones no enlazado}] - \frac{1}{2}[\text{electrones compartidos}]$$

PROBLEMA RESUELTO 1-1

Calcule la carga formal (CF) sobre cada átomo en las siguientes estructuras.

(a) Metano (CH_4)

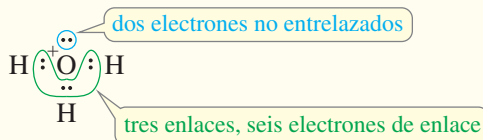


SOLUCIÓN

Cada uno de los átomos de hidrógeno en el metano tiene un par de electrones de enlace (dos electrones compartidos). La mitad de dos electrones compartidos es un electrón, y un electrón de valencia es lo que el hidrógeno necesita para ser neutro. Los átomos de hidrógeno con un enlace son formalmente neutros: $\text{CF} = 1 - 0 - 1 = 0$.

El átomo de carbono tiene cuatro pares de electrones de enlace (ocho electrones). La mitad de ocho electrones compartidos es cuatro, y cuatro electrones son lo que el carbono (grupo IVA) necesita para ser neutro. El carbono es formalmente neutro siempre que tenga cuatro enlaces: $\text{CF} = 4 - 0 - \frac{1}{2}(8) = 0$.

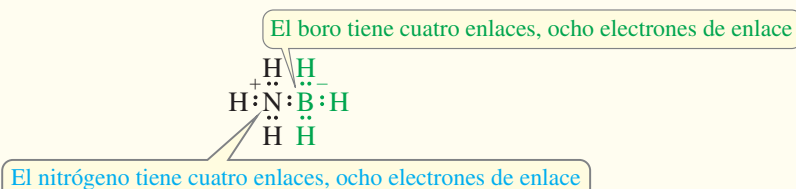
(b) Ion hidronio, H_3O^+



SOLUCIÓN

Al dibujar la estructura de Lewis para este ion, utilizamos ocho electrones: seis del oxígeno más tres de los átomos de hidrógeno, menos uno, ya que el ion tiene una carga positiva. Cada átomo de hidrógeno tiene un enlace y es formalmente neutro. El oxígeno está rodeado por un octeto, con seis electrones de enlace y dos electrones no enlazados. La mitad de los electrones de enlace más todos los electrones no enlazados contribuyen a su carga: $\frac{6}{2} + 2 = 5$; pero el oxígeno (grupo VIA) necesita seis electrones de valencia para ser neutro. Por consiguiente, el átomo de oxígeno tiene una carga formal de +1: $\text{CF} = 6 - 2 - \frac{1}{2}(6) = +1$.

(c) $\text{H}_3\text{N} - \text{BH}_3$



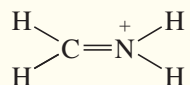
SOLUCIÓN

Éste es un compuesto neutro, en el cual cada átomo está formalmente cargado. La estructura de Lewis muestra que tanto el nitrógeno como el boro tienen cuatro pares de electrones de enlace compartidos. El boro y el nitrógeno tienen $\frac{8}{2} = 4$ electrones que contribuyen a sus cargas. El nitrógeno (grupo VA) necesita cinco electrones de valencia para ser neutro, por lo que tiene una carga formal de +1. El boro (grupo IIIA) sólo necesita tres electrones de valencia para ser neutro, por lo que tiene una carga formal de -1.

$$\text{Nitrógeno: } CF = 5 - 0 - \frac{1}{2}(8) = +1$$

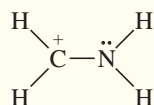
$$\text{Boro: } CF = 3 - 0 - \frac{1}{2}(8) = -1$$

(d) $[\text{H}_2\text{CNH}_2]^+$

**SOLUCIÓN**

En esta estructura tanto el carbono como el nitrógeno tienen cuatro pares de electrones de enlace compartidos. Con cuatro enlaces, el carbono es formalmente neutro; sin embargo, el nitrógeno se encuentra en el grupo VA y tiene una carga formal positiva: $CF = 5 - 0 - 4 = +1$.

Este compuesto también podría dibujarse con la siguiente estructura de Lewis:



En esta estructura el átomo de carbono tiene tres enlaces con seis electrones de enlace. Calculamos que $\frac{6}{2} = 3$ electrones, por lo que el carbono tiene uno menos de los cuatro que necesita para ser formalmente neutro: $CF = 4 - 0 - \frac{1}{2}(6) = +1$.

El nitrógeno tiene seis electrones de enlace y dos electrones no enlazados. Calculamos que $\frac{6}{2} = 2 = 5$, por lo que el nitrógeno no tiene carga en esta segunda estructura:

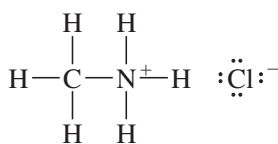
$$CF = 5 - 2 - \frac{1}{2}(6) = 0$$

En la sección 1-9 explicaremos la importancia de estas dos estructuras de Lewis.

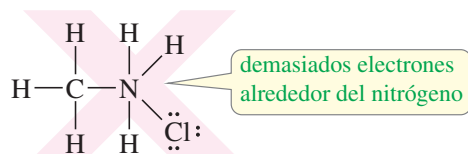
La mayoría de los compuestos orgánicos contienen sólo unos cuantos elementos comunes, por lo general con octetos completos de electrones. La tabla de resumen de la página siguiente muestra las estructuras de enlace que se presentan con mayor frecuencia, que utilizan guiones para representar pares de electrones de enlace. Utilice las reglas para calcular las cargas formales y verificar las cargas que aparecen en estas estructuras. Comprender bien las estructuras que aparecen aquí le ayudará a representar compuestos orgánicos y sus iones de una manera rápida y correcta.

1-8**Estructuras iónicas**

Algunos compuestos orgánicos contienen enlaces iónicos. Por ejemplo, la estructura del cloruro de metilamonio ($\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Cl}$) no puede dibujarse utilizando únicamente enlaces covalentes; para ello sería necesario que el nitrógeno tuviera cinco enlaces, lo que implicaría diez electrones en su capa de valencia. La estructura correcta muestra al ion cloruro enlazado de manera iónica al resto de la estructura.



cloruro de metilamonio



no puede dibujarse de modo covalente

RESUMEN

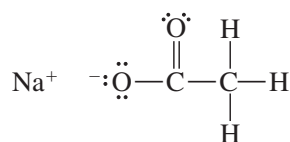
Patrones comunes de enlace en los compuestos orgánicos y iones

Átomo	Electrones de Valencia	Cargados positivamente	Neutros	Cargados negativamente
B	3		$\begin{array}{c} \text{---B---} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ \text{---B}^- \\ \end{array}$
C	4	$\begin{array}{c} + \\ \text{---C---} \\ \end{array}$ (no hay octeto)	$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---C}^- \\ \end{array}$
N	5	$\begin{array}{c} \text{---N}^+ \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---N}^- \\ \end{array}$
O	6	$\begin{array}{c} \text{---O}^+ \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---O---} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---O}^- \\ \end{array}$
halógeno	7	$\begin{array}{c} \text{---Cl}^+ \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---Cl:} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:Cl}^- \\ \end{array}$

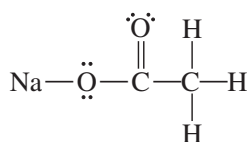
Consejo para resolver problemas

Ésta es una tabla muy importante. Resuelva varios problemas para que se familiarice con estos patrones de enlace y pueda reconocer otros patrones que resulten inusuales o erróneos.

Algunas moléculas pueden dibujarse de manera covalente o iónica. Por ejemplo, el acetato de sodio (NaOCOCH_3) puede representarse con un enlace covalente o con uno iónico entre el sodio y el oxígeno. Debido a que el sodio en general forma enlaces iónicos con el oxígeno (como en el NaOH), la estructura enlazada de manera iónica por lo general es más utilizada. En términos generales, los enlaces entre átomos con diferencias de electronegatividad muy grandes (de 2 o más) por lo regular se dibujan de forma iónica.



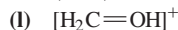
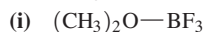
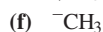
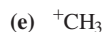
representada de forma iónica
(más común)



representada de forma covalente
(menos común)

PROBLEMA 1-6

Dibuje estructuras de Lewis para los siguientes compuestos y iones, en las que se muestre las cargas formales adecuadas.

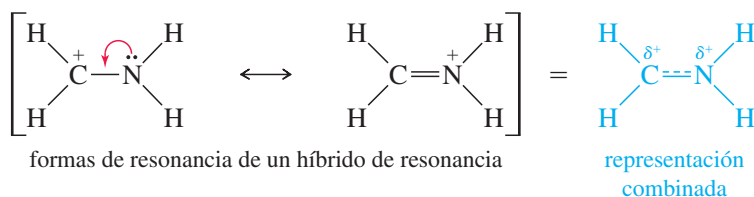


1-9A Híbridos de resonancia

1-9

Resonancia

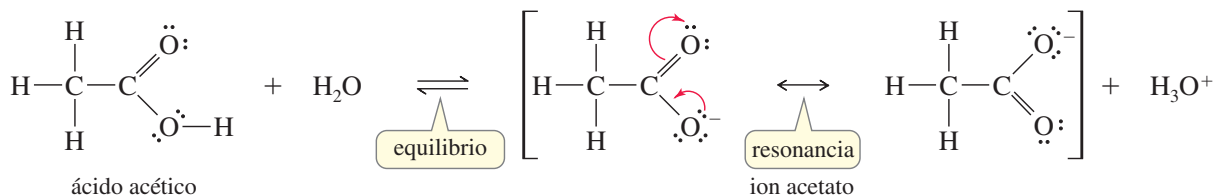
Algunas estructuras de ciertos compuestos no se representan adecuadamente con una sola estructura de Lewis. Cuando son factibles dos o más estructuras de enlace de valencia, que sólo difieren en la ubicación de los electrones, la molécula en general presenta características de ambas estructuras. Las distintas estructuras se conocen como **estructuras de resonancia** o **formas de resonancia**, ya que no son compuestos diferentes, sino que son diferentes formas de dibujar al mismo compuesto. Se dice que la molécula real es un **híbrido de resonancia** de sus formas de resonancia. En el problema resuelto 1-1(d) vimos que el ion $[\text{H}_2\text{CNH}_2]^+$ podía representarse por medio de las siguientes formas de resonancia:



La estructura real de este ion es un híbrido de resonancia de las dos estructuras. En la molécula real, la carga positiva está **deslocalizada** (dispersa) tanto sobre el átomo de carbono como sobre el átomo de nitrógeno. En la forma de resonancia de la izquierda, la carga positiva está sobre el carbono, pero éste no tiene un octeto. Los electrones no enlazados del nitrógeno pueden moverse dentro del enlace (como indica la flecha roja) para dar a la segunda estructura (la que tiene un enlace doble carbono-nitrógeno) una carga positiva sobre el nitrógeno y un octeto en el carbono. La representación combinada intenta juntar las dos formas de resonancia en una sola imagen, con una carga compartida por el carbono y el nitrógeno.

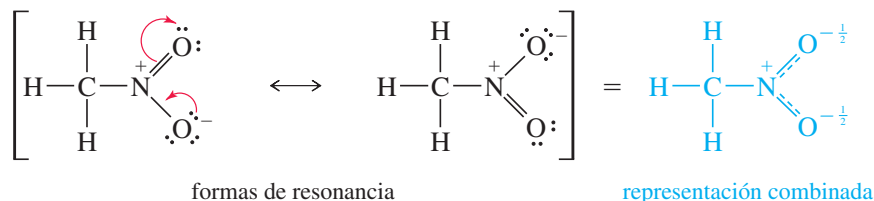
Dispersar la carga positiva sobre los dos átomos hace que el ion sea más estable que lo que sería si toda la carga estuviera localizada únicamente sobre el carbono o sólo sobre el nitrógeno. A esto le llamamos catión **estabilizado por resonancia**. La resonancia resulta más importante cuando permite que una carga se deslocalice sobre dos o más átomos, como en este ejemplo.

La estabilización por resonancia desempeña una función crucial en la química orgánica, en especial en la química de los compuestos que presentan enlaces dobles. A lo largo de este curso utilizaremos con frecuencia el concepto de resonancia. Por ejemplo, la acidez del ácido acético (a continuación) se intensifica por efecto de la resonancia. Cuando el ácido acético pierde un protón, el ion acetato resultante tiene una carga negativa deslocalizada sobre ambos átomos de oxígeno. Cada átomo de oxígeno tiene la mitad de la carga negativa, y esta dispersión estabiliza al ion. Cada uno de los enlaces carbono-oxígeno es parcialmente un enlace sencillo y un enlace doble, y se dice que tienen un *orden de enlace* de $1\frac{1}{2}$.



Utilizamos una sola flecha con doble punta entre las formas de resonancia (y con frecuencia encerradas entre corchetes) para indicar que la estructura real es un híbrido de las estructuras de Lewis que hemos dibujado. Por el contrario, el equilibrio se representa con dos flechas apuntando en direcciones opuestas. En ocasiones utilizamos flechas curvas (como las que aparecen arriba en color rojo) para ayudarnos a ver cómo mover mentalmente los electrones entre una forma de resonancia y otra. Los electrones en realidad no “resuenan” hacia delante y hacia atrás, sino que se deslocalizan en todas las formas de resonancia al mismo tiempo.

Algunas moléculas sin carga en realidad tienen estructuras estabilizadas por resonancia con cargas formales positivas y negativas iguales. Por ejemplo, podemos dibujar dos estructuras de Lewis para el nitrometano (CH_3NO_2), pero ambas tienen una carga formal positiva sobre el nitrógeno y una carga negativa sobre uno de los átomos de oxígeno. Por lo tanto, el nitrometano tiene una carga positiva sobre el átomo de nitrógeno y una carga negativa dispersa equitativamente sobre los dos átomos de oxígeno. Los enlaces N—O son enlaces parcialmente sencillos y parcialmente dobles, como se indica en la representación combinada:



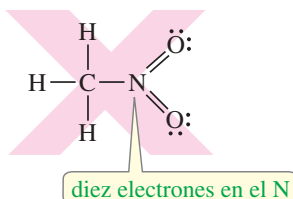
Recuerde que las formas de resonancia individuales no existen. La molécula no “resuena” entre estas estructuras; es un híbrido con algunas características de ambas. Una analogía es la mula, la cual es un híbrido de un caballo y una burra. La mula no “resuena” entre la apariencia de un caballo y una burra; simplemente luce como una mula todo el tiempo, con el lomo ancho del caballo y las orejas largas de la burra.

1-9B Contribuyentes principales y secundarias de la resonancia

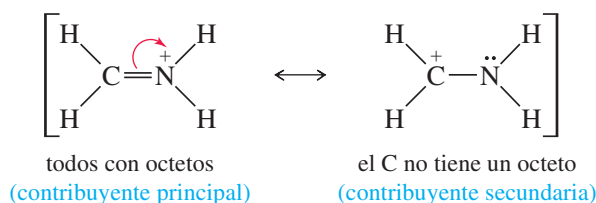
Dos o más estructuras de Lewis correctas para el mismo compuesto pueden o no representar distribuciones electrónicas con la misma energía. Aunque no existen formas de resonancia separadas, podemos estimar sus energías relativas como si en realidad existieran. Las formas de

Consejo para resolver problemas

Los elementos de la segunda fila (B, C, N, O, F) no pueden tener más de ocho electrones en sus capas de valencia. La siguiente NO es una estructura de Lewis válida:

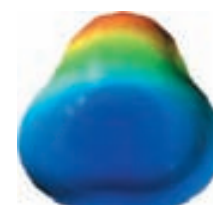
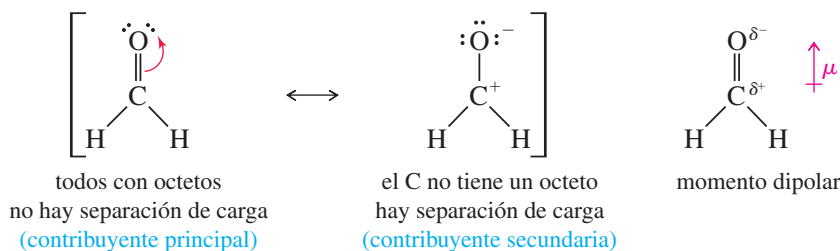


resonancia más estables son representaciones más cercanas de la molécula real que aquellas que son menos estables. Las dos formas de resonancia que mostramos anteriormente para el ion acetato tienen enlaces similares y tienen la misma energía. Lo mismo aplica para las dos formas de resonancia del nitrometano. Sin embargo, las siguientes formas de resonancia están enlazadas de forma distinta.



Estas estructuras no son iguales en cuanto a la energía estimada. La primera estructura tiene la carga positiva en el nitrógeno. La segunda tiene la carga positiva en el carbono, y el átomo de carbono no tiene un octeto. La primera estructura es más estable debido a que tiene un enlace adicional y todos los átomos tienen octetos. Muchos iones estables tienen una carga positiva en un átomo de nitrógeno con cuatro enlaces (vea la tabla de resumen en la página 13). A la forma de resonancia más estable la llamamos **contribuyente principal**, y a la menos estable **contribuyente secundaria**. La estructura del compuesto real se parece más a la estructura de la contribuyente principal que a la de la contribuyente secundaria.

Muchas moléculas orgánicas tienen contribuyentes de resonancia principales y secundarias. El formaldehído ($\text{H}_2\text{C}=\text{O}$) puede dibujarse con una carga negativa en el átomo de oxígeno, equilibrada con una carga positiva en el carbono. Esta forma de resonancia polar tiene energía estimada mayor que la estructura con un enlace doble, ya que tiene una separación de carga, menos enlaces y un átomo de carbono con una carga positiva y sin un octeto. La estructura con una separación de carga es sólo una contribuyente secundaria, pero nos ayuda a explicar por qué el enlace $\text{C}=\text{O}$ del formaldehído es muy polar, con una carga parcial positiva sobre el carbono y una carga parcial negativa sobre el oxígeno. El mapa de potencial electrostático (MPE) también muestra una región rica en electrones (roja) alrededor del oxígeno y una región pobre en electrones (azul) alrededor del carbono en el formaldehído.

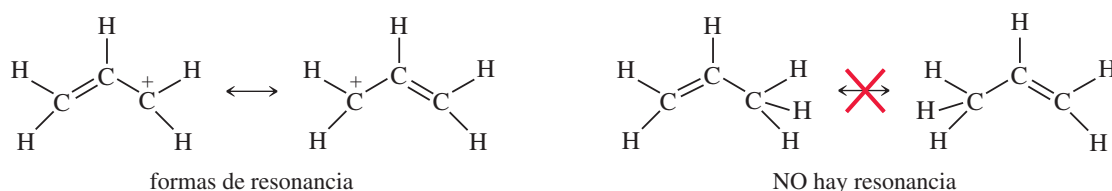


MPE del formaldehído

Al dibujar formas de resonancia, intentamos representar estructuras con la menor energía posible. Las mejores candidatas son aquellas que tienen el mayor número de octetos y el número máximo de enlaces. Además, buscamos estructuras con la menor separación de carga.

Sólo los electrones pueden estar deslocalizados. A diferencia de los electrones, los núcleos no pueden estar deslocalizados. Éstos deben permanecer en los mismos lugares en todas las contribuyentes de resonancia, con las mismas distancias y ángulos de enlace. Las siguientes reglas generales nos ayudarán a dibujar estructuras de resonancia realistas:

1. Todas las estructuras de resonancia deben ser estructuras de Lewis válidas para el compuesto.
2. Sólo es posible cambiar la ubicación de los electrones de una estructura a otra. (Los electrones de enlaces dobles y los pares de electrones no enlazados son los que comúnmente se cambian más). Los núcleos no pueden cambiar, y los ángulos de enlace deben permanecer iguales.



Consejo**para resolver
problemas**

Las formas de resonancia pueden compararse utilizando los siguientes criterios, a partir del más importante:

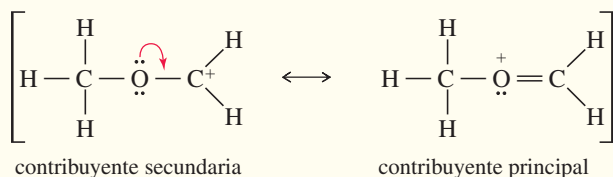
1. Tantos octetos como sea posible.
2. Tantos enlaces como sea posible.
3. Todas las cargas negativas sobre átomos electronegativos.
4. La mínima separación de carga posible.

3. El número de electrones desapareados (si los hay) debe permanecer sin cambios. La mayoría de los compuestos estables no tienen electrones desapareados, y todos los electrones deben permanecer apareados en todas las formas de resonancia.
4. La contribuyente principal de resonancia es aquella con la menor energía. Las buenas contribuyentes por lo general tienen todos los octetos formados, tantos enlaces como es posible y la menor separación de carga. Las cargas negativas son más estables en los átomos más electronegativos, como en el caso del O, N y S.
5. La estabilización por resonancia es más importante cuando sirve para deslocalizar una carga sobre dos o más átomos.

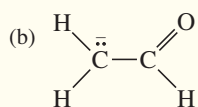
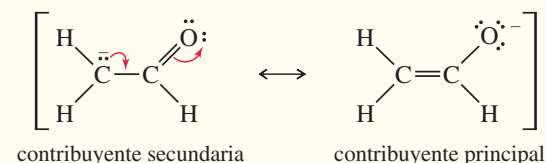
PROBLEMA RESUELTO 1-2

Para cada uno de los siguientes compuestos dibuje las formas de resonancia importantes. Indique cuáles estructuras corresponden a las contribuyentes principales y secundarias, o bien, si tienen la misma energía.

(a) $[\text{CH}_3\text{OCH}_2]^+$

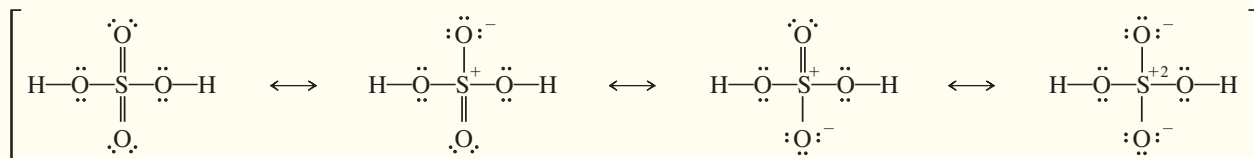
SOLUCIÓN

La primera estructura (secundaria) tiene un átomo de carbono con sólo seis electrones a su alrededor. La segunda (principal) tiene octetos en todos los átomos y un enlace adicional.

**SOLUCIÓN**

Estas dos estructuras tienen octetos sobre el átomo de oxígeno y sobre ambos átomos de carbono, y tienen el mismo número de enlaces. La primera estructura tiene la carga negativa sobre el carbono; la segunda la tiene sobre el oxígeno. El oxígeno es el elemento más electronegativo, por lo que la segunda estructura es la contribuyente principal.

(c) H_2SO_4

SOLUCIÓN

La primera estructura, con más enlaces y menos separación de carga, es factible debido a que el azufre es un elemento del tercer periodo con orbitales d accesibles, lo que le da una valencia que puede aumentar. Por ejemplo, el SF_6 es un compuesto estable con 12 electrones alrededor del azufre. Sin embargo, cálculos teóricos sugieren que la última estructura, con octetos en todos los átomos, puede ser la contribuyente principal. No siempre es posible predecir quién es la contribuyente principal de un híbrido de resonancia.

PROBLEMA 1-7

Dibuje las formas de resonancia importantes de las siguientes moléculas e iones.

- (a) CO_3^{2-} (b) NO_3^- (c) NO_2^- (d) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$
 (e) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ (f) SO_4^{2-} (g) $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_2]^+$ (h) $\text{B}(\text{OH})_3$

PROBLEMA 1-8

Para cada uno de los siguientes compuestos dibuje las formas de resonancia importantes. Indique cuáles estructuras son las contribuyentes principales y secundarias, o bien, si tienen la misma energía.

- (a) $[\text{H}_2\text{CNO}_2]^-$ (b) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{NO}_2$ (c) $[\text{H}_2\text{COH}]^+$
 (d) H_2CNN (e) $[\text{H}_2\text{CCN}]^-$ (f) $\text{H}_2\text{N}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}_2$
 (g) $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ (h) $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{-}{\text{C}}\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ (i) $[\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2]^+$

Consejo

para resolver
problemas

Al dibujar formas de resonancia para iones, vea cómo puede deslocalizar la carga sobre varios átomos. Intente dispersar una carga negativa sobre elementos electronegativos como el oxígeno y nitrógeno. Trate de dispersar una carga positiva sobre todos los carbonos posibles, pero en especial sobre cualesquier átomos que puedan tener carga positiva y aún así tener un octeto, como el oxígeno (con tres enlaces) o el nitrógeno (con cuatro enlaces).

Los químicos orgánicos utilizan diversos tipos de fórmulas para representar compuestos orgánicos. Algunas de estas fórmulas involucran una notación abreviada que requiere cierta explicación. Las **fórmulas estructurales** en realidad muestran cuáles átomos están enlazados entre sí. Hay dos tipos de fórmulas estructurales, las estructuras de Lewis completas y las fórmulas estructurales condensadas. Además, existen varias maneras de dibujar fórmulas estructurales condensadas. Como hemos visto, una estructura de Lewis simboliza un par de electrones de enlace como un par de puntos o como un guión (—). Los pares de electrones no enlazados se muestran como pares de puntos.

1-10**Fórmulas estructurales****1-10A** Fórmulas estructurales condensadas

Las **fórmulas estructurales condensadas** (tabla 1-2) se escriben sin mostrar todos los enlaces individuales. En una estructura condensada, cada átomo central se muestra junto con los átomos que están unidos a él. Los átomos enlazados a un átomo central con frecuencia se mencionan después del átomo central (como en CH_3CH_3 , en lugar de $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$), incluso si éste no es el orden de enlace real. En muchos casos, si hay dos o más grupos idénticos, se utilizan paréntesis y un subíndice para representarlos. Los electrones de no enlace rara vez aparecen en fórmulas estructurales condensadas.

TABLA 1-2

Ejemplos de fórmulas estructurales condensadas

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
etano	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \\ \text{H}-\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$	CH_3CH_3
isobutano	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} & & \text{H} \\ & & & & \\ \text{H}-\text{C} & - & \text{C} & - & \text{C}-\text{H} \\ & & & & \\ \text{H} & & \text{H}-\text{C}-\text{H} & & \text{H} \\ & & & & \\ & & \text{H} & & \end{array}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CH}$
n-hexano	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \\ & & & & & \\ \text{H}-\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C} & -\text{C}-\text{H} \\ & & & & & \\ \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

(Continúa)

TABLA 1-2

Continuación

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
diétil éter	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$
etanol	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
alcohol isopropílico	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \ddot{\text{O}}-\text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$
dimetilamina	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\ddot{\text{N}}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array} $	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$

Cuando se escribe la fórmula estructural condensada de un compuesto que contiene enlaces dobles o triples, por lo general los enlaces múltiples se dibujan como estarían en una estructura de Lewis. La tabla 1-3 muestra ejemplos de fórmulas estructurales condensadas que contienen enlaces múltiples. Observe que el grupo $-\text{CHO}$ de un aldehído y el grupo $-\text{COOH}$ de un ácido carboxílico en realidad se enlazan de manera distinta a como sugiere la notación condensada.

TABLA 1-3

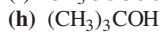
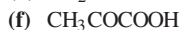
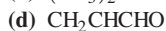
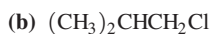
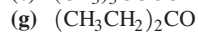
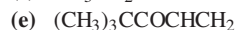
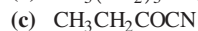
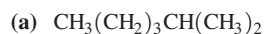
Fórmulas estructurales condensadas para enlaces dobles y triples

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
2-buteno	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array} $	$\text{CH}_3\text{CHCHCH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$
acetonitrilo	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}: \\ \\ \text{H} \end{array} $	CH_3CN o $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$
acetaldehído	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \ddot{\text{O}} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} $	CH_3CHO o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{H}$
acetona	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \ddot{\text{O}} \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{H} \end{array} $	CH_3COCH_3 o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}\text{CH}_3$
ácido acético	$ \begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \ddot{\text{O}} \\ \quad \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} $	CH_3COOH o $\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OH}$ o $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

Como puede observar en las tablas 1-2 y 1-3, la diferencia entre una fórmula estructural de Lewis completa y una fórmula estructural condensada puede ser confusa. Los químicos con frecuencia dibujan fórmulas con algunas partes condensadas y otras partes completas. Es necesario que usted trabaje con estos distintos tipos de fórmulas para que comprenda todo lo que significan.

PROBLEMA 1-9

Dibuje estructuras de Lewis completas para las siguientes fórmulas estructurales condensadas.



1-10B Fórmulas de líneas y ángulos

Otro tipo de abreviatura que se utiliza para estructuras orgánicas es la **fórmula de líneas y ángulos**, algunas veces llamada **estructura de esqueleto** o **figura de líneas**. Las fórmulas de líneas y ángulos con frecuencia se utilizan para compuestos cíclicos y ocasionalmente para algunos no cíclicos. En una figura de líneas los enlaces se representan por medio de líneas y se asume que los átomos de carbono están presentes en cualquier punto donde dos líneas se encuentren o una línea comience o finalice. Los átomos de nitrógeno, oxígeno y de halógenos aparecen, pero los átomos de hidrógeno normalmente no, a menos que estén enlazados a un átomo que aparezca explícitamente. Se asume que cada átomo de carbono tiene átomos de hidrógeno suficientes para darle un total de cuatro enlaces. Los electrones no enlazados rara vez aparecen. La tabla 1-4 muestra algunos ejemplos de dibujos de líneas y ángulos.

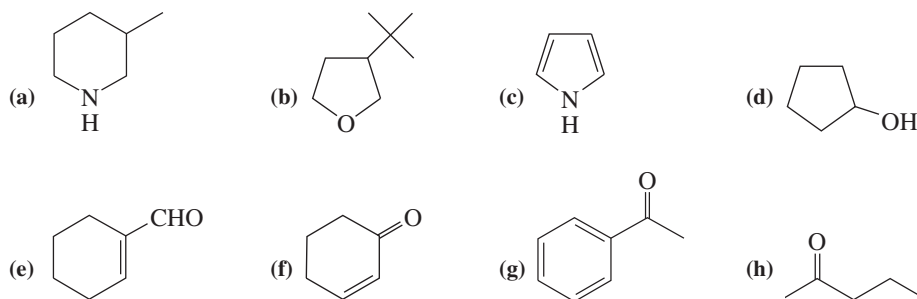
TABLA 1-4

Ejemplos de dibujos de líneas y ángulos

Compuesto	Estructura condensada	Fórmula de líneas y ángulos
hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	
2-hexeno	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
3-hexanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
2-ciclohexenona		
2-metilciclohexanol		
ácido nicotínico (una vitamina también llamada niacina)		

PROBLEMA 1-10

Proporcione las estructuras de Lewis que corresponden a las siguientes estructuras de líneas y ángulos.

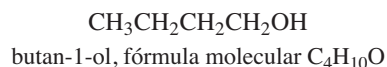
**PROBLEMA 1-11**

Repita el problema 1-9, pero esta vez dibuje estructuras de líneas y ángulos para los compuestos (a) a (h).

1-11

Fórmulas moleculares y empíricas

Para poder escribir las fórmulas estructurales posibles de un compuesto, debemos conocer su fórmula molecular. La **fórmula molecular** simplemente nos proporciona el número de átomos de cada elemento en una molécula del compuesto. Por ejemplo, la fórmula molecular del butan-1-ol es $C_4H_{10}O$.



Cálculo de la fórmula empírica Podemos determinar las fórmulas moleculares mediante un proceso de dos pasos. El primero de ellos es la determinación de una **fórmula empírica**, es decir, la simple definición de las proporciones relativas de los elementos presentes. Por ejemplo, suponga que encontramos un compuesto desconocido por medio de un análisis cuantitativo elemental, y que éste contiene 40.0 por ciento de carbono y 6.67 por ciento de hidrógeno. Suponemos que la masa restante (53.3 por ciento) es oxígeno. Para convertir estos números en una fórmula empírica podemos seguir un procedimiento sencillo.

1. Suponga que la muestra contiene 100 g, por lo que el valor porcentual arroja la cantidad en gramos de cada elemento. Divida la cantidad en gramos de cada elemento entre la masa atómica para obtener la cantidad de sustancia, en moles, de ese átomo en los 100 g de muestra.
2. Divida cada una de las cantidades en moles entre el valor más pequeño. Este paso debe dar proporciones identificables.

Para el compuesto desconocido hacemos los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned} \frac{40.0 \text{ g C}}{12.0 \text{ g/mol}} &= 3.33 \text{ mol C}; & \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} &= 1 \\ \frac{6.67 \text{ g H}}{1.01 \text{ g/mol}} &= 6.60 \text{ mol H}; & \frac{6.60 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} &= 1.98 \approx 2 \\ \frac{53.3 \text{ g O}}{16.0 \text{ g/mol}} &= 3.33 \text{ mol O}; & \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} &= 1 \end{aligned}$$

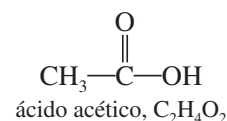
El primer cálculo divide la cantidad en gramos de carbono entre 12, la cantidad en gramos de hidrógeno entre 1, y la cantidad en gramos de oxígeno entre 16. Comparamos estos números dividiéndolos entre el más pequeño, 3.33. El resultado final es una propor-

ción de un átomo de carbono a dos de hidrógeno a uno de oxígeno. Este resultado arroja la fórmula empírica $C_1H_2O_1$ o CH_2O , la cual tan sólo muestra las proporciones de los elementos en el compuesto. La fórmula molecular puede ser cualquier múltiplo de esta fórmula empírica, ya que cualquier múltiplo también tiene la misma proporción de elementos. Las fórmulas moleculares posibles son CH_2O , $C_2H_4O_2$, $C_3H_6O_3$, $C_4H_8O_4$, etcétera.

Cálculo de la fórmula molecular ¿Cómo determinamos la fórmula molecular correcta? Podemos elegir el múltiplo correcto de la fórmula empírica si conocemos la masa molecular. Las masas moleculares pueden determinarse mediante métodos que relacionan la disminución del punto de congelación o la elevación del punto de ebullición de un disolvente hasta la concentración molar del compuesto desconocido. Si el compuesto es volátil, podemos convertirlo en un gas y utilizar su volumen para determinar la cantidad de sustancia en moles de acuerdo con la ley de los gases. Métodos más recientes incluyen la *espectrometría de masas*, la cual abordaremos en el capítulo 11.

En el caso de nuestro ejemplo (fórmula empírica CH_2O) supongamos que la masa molecular resultó de aproximadamente 60. La masa de una unidad de CH_2O es 30, por lo que nuestro compuesto desconocido debe contener el doble de esta cantidad de átomos. La fórmula molecular debe ser $C_2H_4O_2$. El compuesto podría ser ácido acético.

En los capítulos 12, 13 y 15 utilizaremos técnicas espectroscópicas para determinar la estructura completa de un compuesto una vez que conozcamos su fórmula molecular.



PROBLEMA 1-12

Calcule las fórmulas empírica y molecular que corresponden a cada uno de los siguientes análisis elementales. En cada caso proponga al menos una estructura que coincida con la fórmula molecular.

	C	H	N	Cl	MW
(a)	40.0%	6.67%	0	0	90
(b)	32.0%	6.67%	18.7%	0	75
(c)	25.6%	4.32%	15.0%	37.9%	93
(d)	38.4%	4.80%	0	56.8%	125

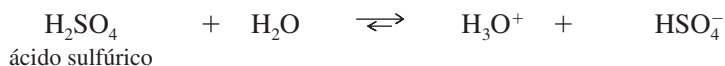
Consejo para resolver problemas

Si un análisis elemental no suma el 100 por ciento, se asume que el porcentaje faltante corresponde al oxígeno.

Las propiedades y reacciones de los ácidos y bases son muy importantes para el estudio de la química orgánica. Debemos considerar exactamente lo que significan los términos **ácido** y **base**. La mayoría de la gente coincidiría en que el H_2SO_4 es un ácido y que el $NaOH$ es una base. ¿El BF_3 es un ácido o una base? ¿El etileno ($H_2C=CH_2$) es un ácido o una base? Para responder a estas preguntas debemos comprender las tres distintas definiciones de ácidos y bases: la de Arrhenius, la de Brønsted-Lowry y la de Lewis.

Los compuestos ácidos se clasificaron por primera vez sobre la base de su sabor agrio. Las palabras latinas *acidus* (agrio) y *acetum* (vinagre) dieron origen a nuestros términos modernos *ácido* y *ácido acético*. Los compuestos alcalinos (bases) eran sustancias que neutralizaban los ácidos, como la piedra caliza y las cenizas de las plantas (*al kalai* en árabe).

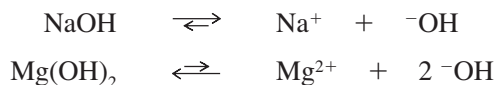
La teoría de **Arrhenius**, desarrollada a finales del siglo XIX, definió a los ácidos como *sustancias que se disocian en agua para formar iones H_3O^+* . Se suponía que los ácidos más fuertes, como el ácido sulfúrico (H_2SO_4), se disociaban en mayor medida que los ácidos más débiles, como el ácido acético (CH_3COOH).



1-12

Ácidos y bases de Arrhenius

De acuerdo con la definición de Arrhenius, las bases son *sustancias que se disocian en agua para formar iones hidróxido*. Se suponía que las bases fuertes, como el NaOH, se disociaban de manera más completa que las bases débiles y poco solubles como el $\text{Mg}(\text{OH})_2$.



La acidez o basicidad de una disolución acuosa se mide por medio de la concentración del H_3O^+ . Este valor también implica la concentración del OH^- , ya que estas dos concentraciones están relacionadas por la constante del producto iónico del agua:

$$K_w = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-14} \text{ M}^2 \text{ (a } 25^\circ\text{C)}$$

En una disolución neutra, las concentraciones del H_3O^+ y OH^- son iguales.

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = [\text{OH}^-] = 1.00 \times 10^{-7} \text{ M} \text{ en una disolución neutra}$$

Las disoluciones ácidas y básicas se definen por un exceso de H_3O^+ u OH^- .

$$\text{ácido: } [\text{H}_3\text{O}^+] > 10^{-7} \text{ M} \text{ y } [\text{OH}^-] < 10^{-7} \text{ M}$$

$$\text{básico: } [\text{H}_3\text{O}^+] < 10^{-7} \text{ M} \text{ y } [\text{OH}^-] > 10^{-7} \text{ M}$$

Debido a que estas concentraciones pueden abarcar un amplio rango de valores, la acidez o basicidad de una disolución generalmente se mide en una escala logarítmica. El **pH** se define como el logaritmo negativo (base 10) de la concentración del H_3O^+ .

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}_3\text{O}^+]$$

Una disolución neutra tiene un pH de 7, una disolución ácida tiene un pH menor que 7 y una disolución básica tiene un pH mayor que 7.

PROBLEMA 1-13

Calcule el pH de las siguientes disoluciones.

- (a) 5.00 g de HBr en 100 mL de disolución acuosa.
- (b) 1.50 g de NaOH en 50 mL de disolución acuosa.

La definición de Arrhenius fue una contribución importante para comprender muchos ácidos y bases, pero no explica por qué un compuesto como el amoníaco (NH_3) neutraliza ácidos, aun cuando no tiene al ion hidróxido en su fórmula molecular. En la sección 1-13 abordaremos una teoría más versátil sobre ácidos y bases que incluirá al amoníaco y a una gran variedad de ácidos y bases orgánicos.

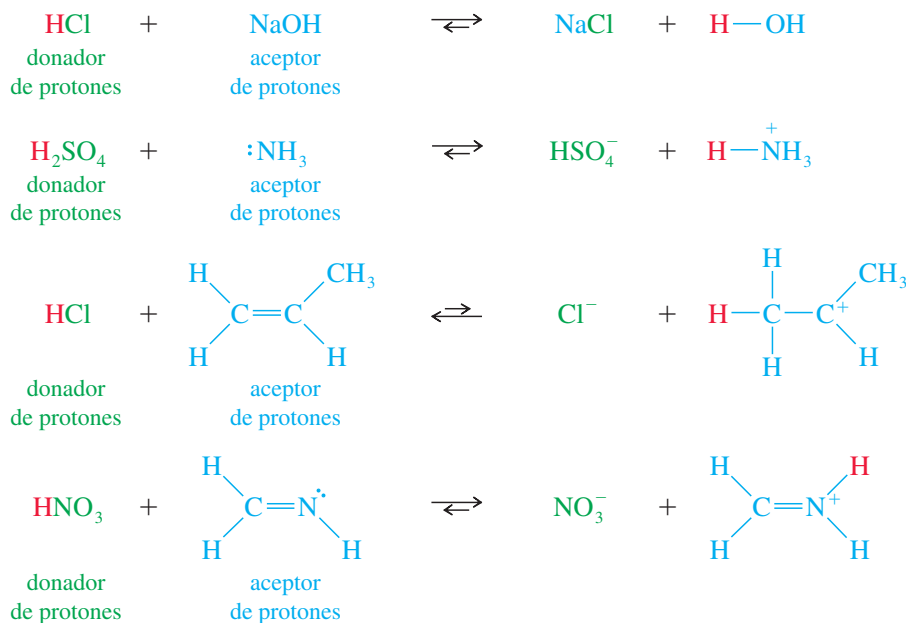
1-13

Ácidos y bases de Brønsted-Lowry

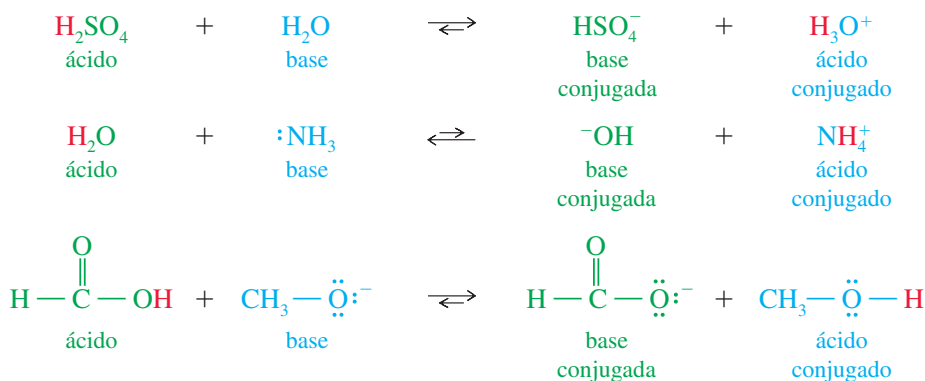
En 1923, Brønsted y Lowry definieron a los ácidos y las bases sobre la base de la transferencia de protones. Un **ácido de Brønsted-Lowry** es *cualquier especie que puede donar un protón*, y una **base de Brønsted-Lowry** es *cualquier especie que puede aceptar un protón*. Estas definiciones también incluyen a todos los ácidos y bases de Arrhenius debido a que los compuestos que se disocian para formar H_3O^+ son donadores de protones, y los compuestos que se disocian para formar OH^- son aceptores de protones. (El ion hidróxido acepta un protón para formar H_2O).

Además de los ácidos y bases de Arrhenius, la definición de Brønsted-Lowry incluye bases que no tienen iones hidróxido, pero que pueden aceptar protones. Considere los siguientes

ejemplos de ácidos que donan protones a las bases. El NaOH es una base según las definiciones de Arrhenius y Brønsted-Lowry. Las otras tres son bases de Brønsted-Lowry, pero no son bases de Arrhenius, ya que no tienen iones hidróxido.

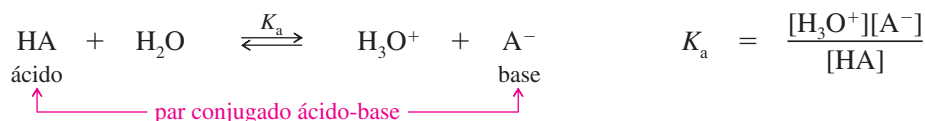


Cuando una base acepta un protón, se vuelve un ácido capaz de devolver dicho protón. Cuando un ácido dona su protón, se vuelve una base capaz de aceptar nuevamente ese protón. Uno de los principios más importantes de la definición de Brønsted-Lowry es este concepto de **ácidos y bases conjugados**. Por ejemplo, el NH_4^+ y el NH_3 son un par conjugado ácido-base. El NH_3 es la base; cuando éste acepta un protón se transforma en su ácido conjugado, NH_4^+ . Muchos compuestos (por ejemplo el agua) pueden reaccionar como ácido o como base. A continuación le presentamos ejemplos adicionales de pares conjugados ácido-base.



1-13A Fuerza de los ácidos

La fuerza de un ácido de Brønsted-Lowry se expresa como en la definición de Arrhenius, por medio de su grado de ionización en el agua. La reacción general de un ácido (HA) con agua es la siguiente:



K_a se conoce como la **constante de disociación ácida** (o constante de acidez), y su valor indica la fuerza relativa del ácido. Entre más fuerte es el ácido más se disocia, lo que da un valor

más grande de K_a . Las constantes de disociación ácida varían en un amplio rango de valores. Los ácidos fuertes se ionizan casi por completo en el agua, y sus constantes de disociación son mayores que 1. La mayoría de los ácidos orgánicos son ácidos débiles, con valores de K_a menores que 10^{-4} . Muchos compuestos orgánicos son ácidos demasiado débiles; por ejemplo, el metano y el etano son esencialmente no ácidos, con valores de K_a menores que 10^{-40} .

Como éstos abarcan un rango tan amplio, las constantes de disociación ácida con frecuencia se expresan en una escala logarítmica. El pK_a de un ácido se define de la misma manera que el pH de una disolución: como el logaritmo negativo (base 10) de K_a .

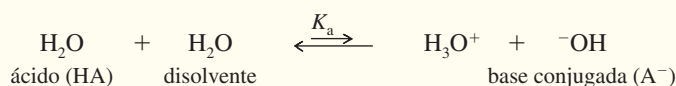
$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

PROBLEMA RESUELTO 1-3

Calcule K_a y pK_a para el agua.

SOLUCIÓN

El equilibrio que define la K_a del agua es



El agua funciona tanto como el ácido como el disolvente en esta disociación. La expresión de equilibrio es

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][^-\text{OH}]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

Ya sabemos que la constante del producto iónico del agua es $[\text{H}_3\text{O}^+][^-\text{OH}] = 1.00 \times 10^{-14} M^2$.

La concentración del H_2O es simplemente la cantidad en moles de agua en 1 L (aproximadamente 1 kg).

$$\frac{1000 \text{ g/L}}{18 \text{ g/mol}} = 55.6 \text{ mol/L}$$

Al sustituir tenemos

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][^-\text{OH}]}{[\text{H}_2\text{O}]} = \frac{1.00 \times 10^{-14}}{55.6} = 1.8 \times 10^{-16} M$$

El logaritmo de 1.8×10^{-16} es -15.7 , por lo que el pK_a del agua es 15.7.

Los ácidos fuertes generalmente tienen valores de pK_a cercanos a 0 (o incluso negativos), y los ácidos débiles, como la mayoría de los ácidos orgánicos, tienen valores de pK_a mayores que 4. *Los ácidos más débiles tienen valores más grandes de pK_a .* La tabla 1-5 presenta valores de K_a y pK_a para algunos compuestos inorgánicos y orgánicos comunes. Observe que los valores de pK_a aumentan conforme disminuyen los valores de K_a .

Consejo para resolver problemas

En la mayoría de los casos, el pK_a de un ácido corresponde al valor del pH de dicho ácido cuando se encuentra a la mitad de su disociación. A menor pH (más ácido), menor es el nivel de disociación del ácido; a mayor pH (más básico), mayor es el nivel de disociación.

PROBLEMA 1-14

El amoníaco aparece en la tabla 1-5 como ácido y como una base conjugada.

- Explique cómo es que el amoníaco puede actuar como ácido y como base. ¿Cuál de estas funciones se desempeña comúnmente en disoluciones acuosas?
- Explique por qué el agua puede actuar como ácido y como base.
- Calcule K_a y pK_a para el ion hidronio, H_3O^+ .
- Explique por qué el metanol (CH_3OH) puede actuar como ácido y como base. Escriba una ecuación para la reacción del metanol con ácido sulfúrico.

1-13B Fuerza de las bases

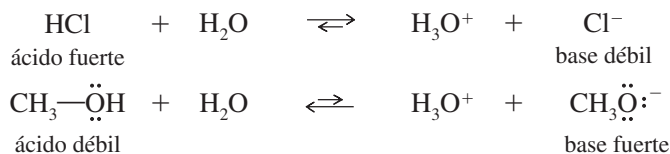
La fuerza de un ácido se relaciona inversamente con la fuerza de su base conjugada. Para que un ácido (HA) sea fuerte, su base conjugada (A^-) debe ser estable en su forma aniónica; de lo con-

TABLA 1-5

Fuerza relativa de algunos ácidos inorgánicos y orgánicos comunes y sus bases conjugadas

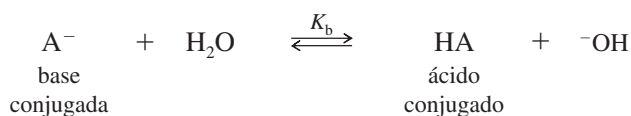
	Ácido		Base conjugada	K_a	pK_a
ácidos fuertes	HCl ácido clorhídrico	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{Cl}^-$ ion cloruro	1×10^7	-7
	H_3O^+ ion hidronio	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O}$ agua	55.6	-1.7
	HF ácido fluorhídrico	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{F}^-$ ion fluoruro	6.8×10^{-4}	3.17
ácidos débiles	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ ácido fórmico	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$ ion formato	1.7×10^{-4}	3.76
	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ ácido acético	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$ ion acetato	1.8×10^{-5}	4.74
	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}:$ ácido cianhídrico	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + :\text{C}\equiv\text{N}^-$ ion cianuro	6.0×10^{-10}	9.22
	$^+\text{NH}_4$ ion amonio	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + :\text{NH}_3$ amoníaco	5.8×10^{-10}	9.24
	CH_3-OH alcohol metílico (metanol)	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$ ion metóxido	3.2×10^{-16}	15.5
muy débiles	H_2O agua	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{HO}^-$ ion hidróxido	1.8×10^{-16}	15.7
	NH_3 amoníaco	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + :\ddot{\text{N}}\text{H}_2^-$ ion amiduro	10^{-33}	33
no ácidos	CH_4 metano	$+ \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$	$\text{H}_3\text{O}^+ + ^-\text{CH}_3$ anión metilo	$<10^{-40}$	>40

trario, el HA no perdería fácilmente su protón. Por lo tanto, la base conjugada de un ácido fuerte debe ser una base débil. Por otra parte, si un ácido es débil, su base conjugada es una base fuerte.



En la reacción de un ácido con una base, el equilibrio generalmente favorece al ácido y base débiles. Por ejemplo, en las reacciones anteriores, el H_3O^+ es un ácido más débil que el HCl, pero es un ácido más fuerte que el CH_3OH . También se deduce que el H_2O es una base más fuerte que el Cl^- , pero es una base más débil que el CH_3O^- .

La fuerza de una base se mide de manera muy similar a como se mide la fuerza de un ácido, por medio de la constante de equilibrio de la reacción de hidrólisis.



La constante de equilibrio (K_b) para esta reacción se conoce como *constante de disociación básica* de la base A^- . Como esta constante abarca un amplio rango de valores, con frecuencia se da en forma logarítmica. El logaritmo negativo (base 10) de K_b se define como $\text{p}K_b$.

$$K_b = \frac{[\text{HA}][^-\text{OH}]}{[\text{A}^-]} \quad \text{p}K_b = -\log_{10} K_b$$

Cuando multiplicamos K_a por K_b podemos ver cómo se relaciona la acidez de un ácido con la basicidad de su base conjugada.

$$\begin{aligned} (K_a)(K_b) &= \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \frac{[\text{HA}][^-\text{OH}]}{[\text{A}^-]} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][^-\text{OH}]}{\text{constante del producto iónico del agua}} = 1.0 \times 10^{-14} \\ (K_a)(K_b) &= 10^{-14} \end{aligned}$$

En forma logarítmica,

$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = -\log 10^{-14} = 14$$

El producto de K_a y K_b siempre debe igualar a la constante del producto iónico del agua, 10^{-14} . Si el valor de K_a es grande, el valor de K_b debe ser pequeño; es decir, entre más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada. Del mismo modo, un valor pequeño de K_a (ácido débil) implica un valor grande de K_b (base fuerte).

Entre más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.

Entre más débil es un ácido, más fuerte es su base conjugada.

Las reacciones ácido-base favorecen al ácido más débil y a la base más débil.

Consejo

para resolver
problemas

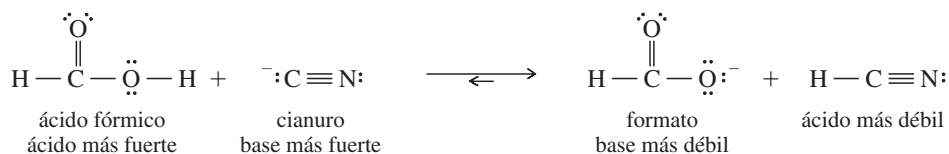
Un ácido donará un protón a la base conjugada de cualquier ácido débil (K_a pequeño o $\text{p}K_a$ elevado).

PROBLEMA 1-15 (PARCIALMENTE RESUELTO)

Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones ácido-base. Utilice la información de la tabla 1-5 para predecir si el equilibrio favorece a los reactivos o a los productos.

- | | |
|--|--|
| (a) $\text{HCOOH} + ^-\text{CN}$ | (b) $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{CH}_3\text{OH}$ |
| (c) $\text{CH}_3\text{OH} + \text{NaNH}_2$ | (d) $\text{NaOCH}_3 + \text{HCN}$ |
| (e) $\text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ | (f) $\text{H}_3\text{O}^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$ |

Solución al inciso (a): el cianuro es la base conjugada del HCN. Éste puede aceptar un protón del ácido fórmico:



En la tabla 1-5 vemos que el ácido fórmico ($\text{p}K_a = 3.76$) es un ácido más fuerte que el HCN ($\text{p}K_a = 9.22$), y el cianuro es una base más fuerte que el formato. El equilibrio favorece a los productos (ácido y base más débiles).

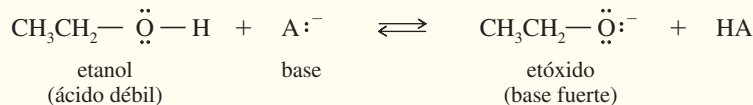
PROBLEMA RESUELTO 1-4

Cada uno de los siguientes compuestos puede actuar como un ácido. Escriba la reacción de cada compuesto con una base general (A^-), y muestre la estructura de Lewis de la base conjugada que resulte.

- (a) CH_3CH_2OH (b) CH_3NH_2 (c) CH_3COOH

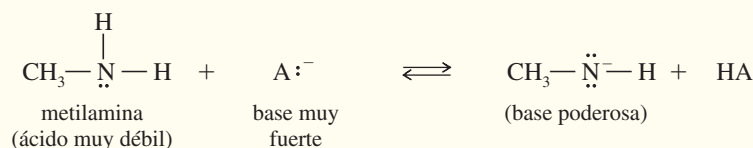
SOLUCIÓN

- (a) El etanol (CH_3CH_2OH) puede perder el protón $O-H$ para formar una base conjugada que es un análogo orgánico del ion hidróxido.

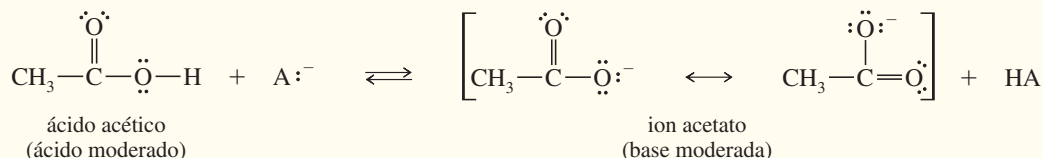


(Los protones $C-H$ son mucho menos ácidos que los protones $O-H$, debido a que el carbono es menos electronegativo que el oxígeno, y por lo tanto la carga negativa es menos estable en el carbono).

- (b) La metilamina (CH_3NH_2) es un ácido muy débil. Una base muy fuerte puede extraer un protón para formar una base conjugada poderosa.



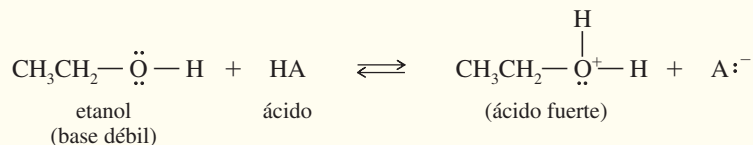
- (c) El ácido acético (CH_3COOH) es un ácido moderadamente fuerte, y forma el ion acetato estabilizado por resonancia como su base conjugada.

**PROBLEMA RESUELTO 1-5**

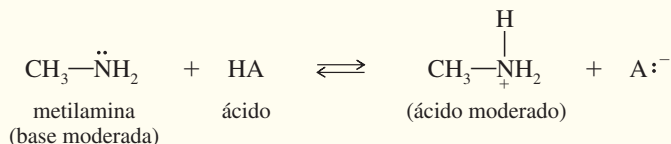
Cada uno de los componentes del problema resuelto 1-4 también puede reaccionar como una base. Escriba la reacción de cada compuesto con un ácido general (HA), y muestre la estructura de Lewis del ácido conjugado que resulte.

SOLUCIÓN

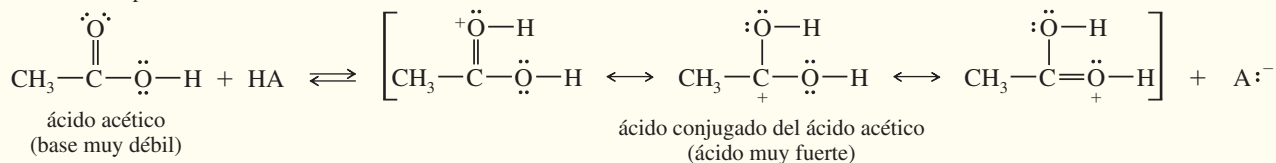
- (a) El etanol puede experimentar la protonación de su átomo de oxígeno. Observe que uno de los pares no enlazados del oxígeno forma el nuevo enlace $O-H$.



- (b) El átomo de nitrógeno de la metilamina tiene un par de electrones que puede enlazarse con un protón.



- (c) El ácido acético tiene electrones no enlazados en sus dos átomos de oxígeno. Cualquiera de estos átomos de oxígeno podría protonarse, pero la protonación del átomo de oxígeno con el enlace doble se ve favorecida, ya que la protonación de éste produce un ácido conjugado simétrico estabilizado por resonancia.



PROBLEMA 1-16

El problema resuelto 1-5(c) mostró la protonación del átomo de oxígeno con el enlace doble del ácido acético. Escriba el producto de la protonación del otro átomo de oxígeno (—OH). Explique por qué la protonación del átomo de oxígeno con el enlace doble se ve favorecida.

PROBLEMA 1-17

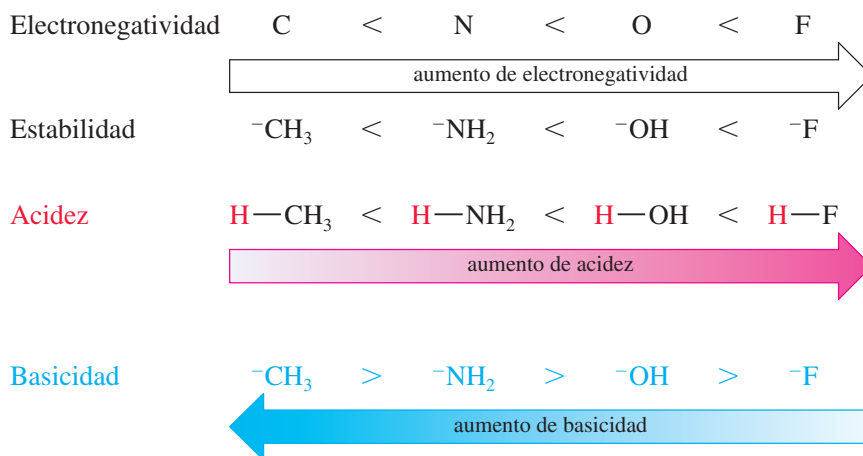
- (a) Clasifique en orden de acidez descendente al etanol, metilamina y ácido acético.
 (b) Clasifique en orden de basicidad descendente al etanol, metilamina ($\text{p}K_{\text{b}} = 3.36$) y ion etóxido ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$). En cada caso explique su clasificación.

1-13C Efectos de la estructura sobre la acidez

¿Cómo podemos ver una estructura y predecir si un compuesto será un ácido fuerte, uno débil o que no será ácido en absoluto? Para que sea un ácido de Brønsted-Lowry (HA), un compuesto debe tener un átomo de hidrógeno que pueda perder en forma de protón. Un ácido fuerte debe tener una base conjugada estable (A^-) después de perder el protón.

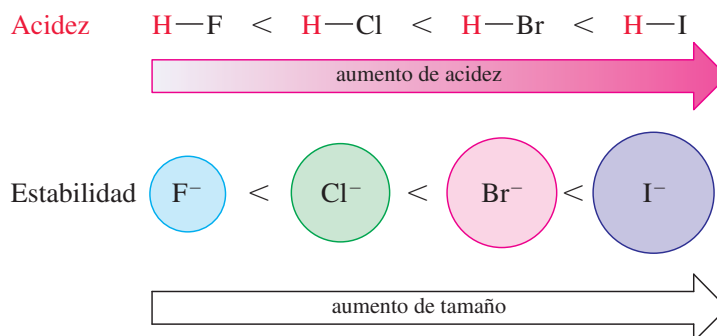
La estabilidad de la base conjugada da una buena idea de la acidez. Los aniones más estables tienden a ser bases más débiles, y sus ácidos conjugados tienden a ser ácidos más fuertes. Algunos de los factores que afectan la estabilidad de las bases conjugadas son la electronegatividad, el tamaño y la resonancia.

Electronegatividad Un elemento más electronegativo soporta una carga negativa con mayor facilidad, lo que genera una base conjugada más estable y un ácido más fuerte. La electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en la tabla periódica:

**Consejo** para resolver problemas

Para evaluar o comparar la acidez de los ácidos, considere la estabilidad de sus bases conjugadas. Para comparar la basicidad de las bases, considere la estabilidad de sus ácidos conjugados.

Tamaño La carga negativa de un anión es más estable si se dispersa sobre una región más grande. En una columna (grupo) de la tabla periódica, la acidez aumenta de arriba hacia abajo, conforme aumenta el tamaño del elemento.



Estabilización por resonancia La carga negativa de una base conjugada puede deslocalizarse sobre dos o más átomos por medio de la resonancia. Dependiendo de qué tan electronegativos son dichos átomos y cuántos comparten la carga, la deslocalización por resonancia es con frecuencia el efecto dominante que ayuda a estabilizar un anión. Considere las siguientes bases conjugadas.

Base conjugada	Ácido	pK _a
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\ddot{\text{O}}:^-$ ion etóxido	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{OH}$ etanol	15.9 (ácido débil)
$\left[\text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}=\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}-\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}=\ddot{\text{O}}:^- \right]$ ion acetato	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{OH}$ ácido acético	4.74 (ácido moderado)
$\left[\text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}=\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{S}}}(\ddot{\text{O}}:^-)-\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{S}}}(\ddot{\text{O}}:^-)=\ddot{\text{O}}:^- \longleftrightarrow \text{CH}_3-\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{\text{S}}}=\ddot{\text{O}}:^- \right]$ ion metanosulfonato	$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}(\text{O})-\text{OH}$ ácido metanosulfónico	-1.2 (ácido fuerte)

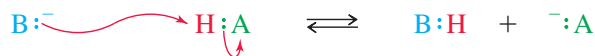
El ion etóxido resulta la más fuerte de estas tres bases. El etóxido tiene una carga negativa localizada en un átomo de oxígeno; el ion acetato tiene la carga negativa compartida entre dos átomos de oxígeno; y el ion metanosulfonato tiene la carga negativa distribuida en tres átomos de oxígeno. Los valores de pK_a de los ácidos conjugados de estos aniones muestran que los ácidos son más fuertes si se desprotonan para formar bases conjugadas estabilizadas por resonancia.

PROBLEMA 1-18

Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones ácido-base. Marque los ácidos y bases conjugados, y muestre cualquier estabilización por resonancia. Prediga si el equilibrio tiende hacia los reactivos o hacia los productos.

- | | |
|--|--|
| (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{NH}^-$ | (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH} + \text{CH}_3\text{NHCH}_3$ |
| (c) $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4$ | (d) $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{S}$ |
| (e) $\text{CH}_3\text{NH}_3^+ + \text{CH}_3\text{O}^-$ | (f) $\text{CH}_3\text{O}^- + \text{CH}_3\text{COOH}$ |
| (g) $\text{CH}_3\text{SO}_3^- + \text{CH}_3\text{COOH}$ | (h) $\text{CF}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COO}^-$ |

La definición de ácidos y bases de Brønsted-Lowry depende de la transferencia de un protón del ácido a la base. La base utiliza un par de electrones no enlazados para formar un enlace con el protón. G. N. Lewis razonó que este tipo de reacción no necesitaba un protón. En su lugar, una base podría utilizar su par de electrones no enlazados para formar un enlace con algún otro átomo deficiente en electrones. En efecto, podemos ver una reacción ácido-base desde el punto de vista de los *enlaces* que se forman y se rompen, en lugar de un protón que se transfiere. La siguiente reacción muestra la transferencia de protones, y en la que se enfatiza los enlaces que se rompen y se forman. En la química orgánica se utilizan con frecuencia flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones participantes.



Las **bases de Lewis** son especies con electrones disponibles que pueden donarse para formar nuevos enlaces. Los **ácidos de Lewis** son especies que pueden aceptar estos pares de electrones para formar nuevos enlaces. Debido a que un ácido de Lewis *acepta* un par de electrones, se le conoce como **electrófilo**, palabra derivada del griego que significa “amante de

1-14

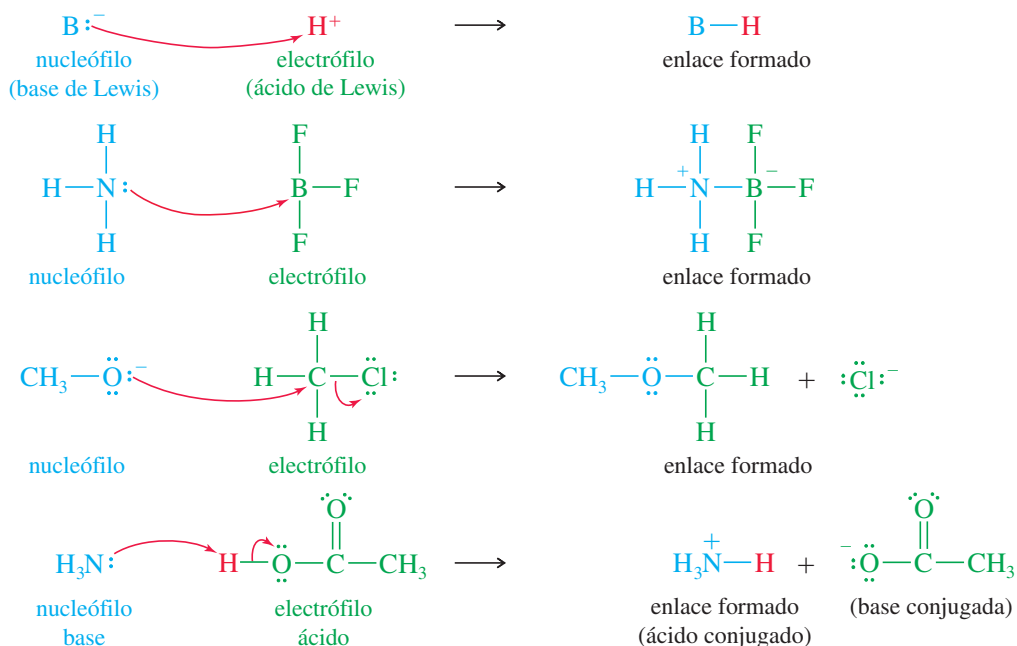
Ácidos y bases de Lewis

Consejo para resolver problemas

Un nucleófilo dona electrones.
Un electrófilo acepta electrones.
Los protones ácidos pueden funcionar como aceptores de electrones.

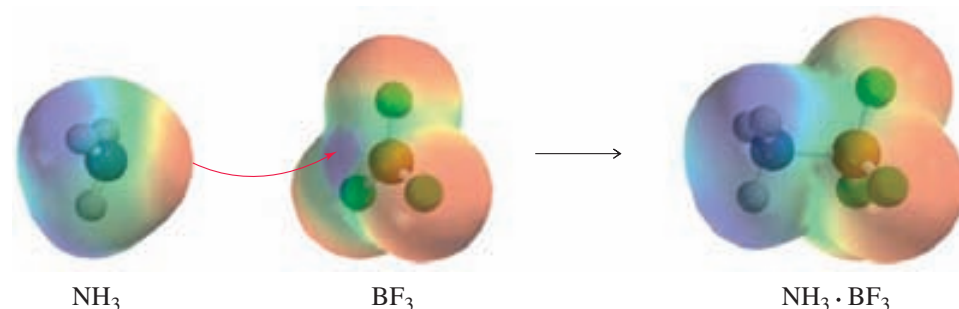
electrones”. A una base de Lewis se le conoce como **nucleófilo**, o “amante de núcleos”, ya que ésta dona electrones a un núcleo con un orbital vacío (o que fácilmente se vacía). En este libro algunas veces utilizamos colores para destacar: azul para los nucleófilos, verde para los electrófilos y en ocasiones rojo para los protones ácidos.

Las definiciones de ácidos-bases de Lewis incluyen reacciones que no tienen que ver con protones. Los siguientes son algunos ejemplos de reacciones ácido-base de Lewis. Observe que los ácidos y bases comunes de Brønsted-Lowry también entran en la definición de Lewis, en las que el protón funge como el electrófilo. Las flechas curvas (rojo) se utilizan para mostrar el movimiento de electrones, por lo general del nucleófilo al electrófilo.

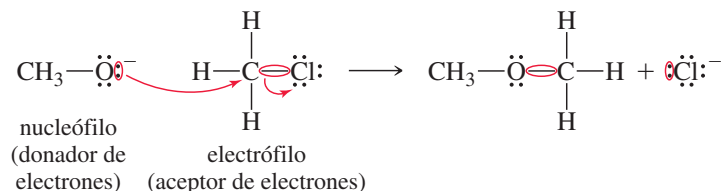


Algunos términos asociados con los ácidos y bases han evolucionado en significados específicos en la química orgánica. Cuando en la química orgánica se utiliza el término *base*, por lo general significa aceptor de protones (una base Brønsted-Lowry). De igual manera, el término *ácido* generalmente significa donador de protones (un ácido de Brønsted-Lowry). Cuando la reacción ácido-base involucra la formación de un enlace con algún otro elemento (en especial el carbono), en química orgánica significa que el donador de electrones es un *nucleófilo* (base de Lewis) y que el aceptor de electrones es un *electrófilo* (ácido de Lewis).

La siguiente ilustración muestra los mapas de potencial electrostático para la reacción de NH_3 (el nucleófilo/donador de electrones) con BF_3 (el electrófilo/aceptor de electrones). La región rica en electrones (roja) del NH_3 ataca a la región pobre en electrones (azul) del BF_3 . El producto muestra una alta densidad de electrones en el átomo de boro y sus tres átomos de flúor, y una baja densidad electrónica en el átomo de nitrógeno y sus tres átomos de hidrógeno.



El **formalismo de las flechas curvas** se utiliza para mostrar el flujo de un par de electrones *desde el donador hasta el aceptor de electrones*. El movimiento de cada par de electrones involucrado en la formación o ruptura de enlaces se indica por medio de su propia flecha, como se muestra en el conjunto anterior de reacciones. En este libro, estas flechas curvas siempre se presentan en rojo. En la reacción anterior de CH_3O^- con CH_3Cl , una flecha curva muestra el par de electrones no enlazados del oxígeno formando un enlace con el carbono; otra flecha curva muestra que el par de enlace del $\text{C}-\text{Cl}$ se separa del carbono y se transforma en el par de electrones no enlazados del producto Cl^- .

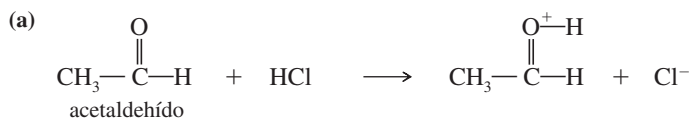


El formalismo de las flechas curvas se utiliza de forma universal para dar seguimiento al flujo de electrones en las reacciones. También hemos utilizado este recurso (por ejemplo en la sección 1-9) para dar seguimiento a los electrones en las estructuras de resonancia cuando imaginamos su “movimiento” al pasar de una estructura de resonancia a otra. Recuerde que los electrones no “fluyen” en las estructuras de resonancia; simplemente están deslocalizados. Sin embargo, el formalismo de las flechas curvas ayuda a nuestra *mente* a cambiar de una estructura de resonancia a otra. Utilizaremos con regularidad estas flechas curvas (rojas) para dar seguimiento a los electrones, cuando los reactivos se transformen en productos y cuando imaginemos estructuras de resonancia adicionales de un híbrido.

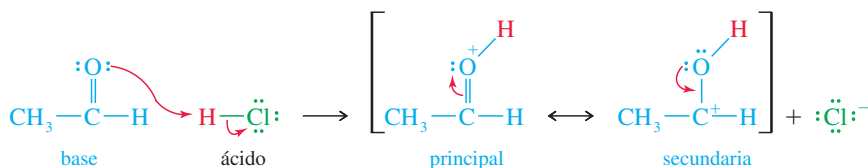
PROBLEMA 1-19 (PARCIALMENTE RESUELTO)

En las siguientes reacciones ácido-base,

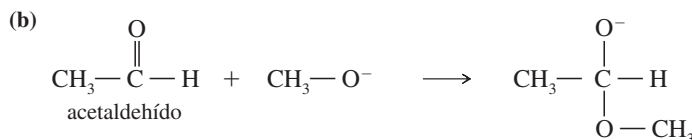
1. determine qué especies actúan como electrófilos (ácidos) y cuáles como nucleófilos (bases).
2. utilice el formalismo de las flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones en estas reacciones, así como el movimiento imaginario de los híbridos de resonancia de los productos.
3. indique cuáles son las reacciones que mejor coinciden con las reacciones ácido-base de Brønsted-Lowry.



Esta reacción es una transferencia de protones del HCl al grupo C=O del acetaldehído. Por lo tanto, es una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry, en la que el HCl actúa como el ácido (donador de protones) y el acetaldehído como la base (aceptor de protones). Antes de dibujar alguna flecha curva, recuerde que las flechas deben mostrar el movimiento de los electrones *desde* el donador del par de electrones (la base) *hasta* el aceptor del par de electrones (el ácido). Una flecha debe ir *desde* los electrones del acetaldehído que forman el enlace con el átomo de hidrógeno, el enlace con el cloro debe romperse y el ion cloruro toma estos electrones. Dibujar estas flechas resulta más sencillo una vez que dibujamos estructuras de Lewis válidas para todos los reactivos y productos.



Las formas de resonancia del producto muestran que un par de electrones puede moverse entre el átomo de oxígeno y el enlace pi $C=O$. La carga positiva está deslocalizada sobre los átomos de carbono y oxígeno, con la mayor parte de la carga positiva sobre el oxígeno debido a que todos los octetos están completos en esa estructura de resonancia.



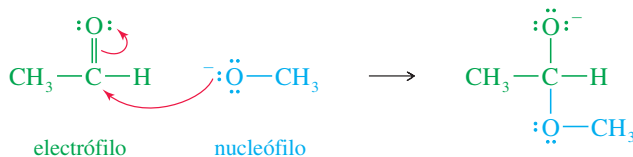
Consejo *para resolver problemas*

Utilice una flecha curva para cada par de electrones que participe en la reacción.

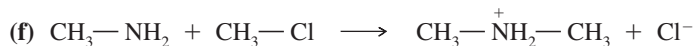
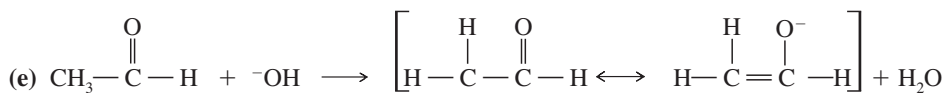
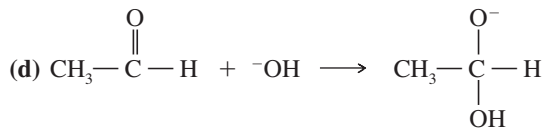
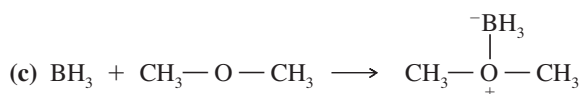
Consejo para resolver problemas

Las flechas curvas que utilizamos en los mecanismos muestran el *flujo de los electrones* y no el movimiento de los átomos. Utilizaremos estas flechas curvas de manera consistente a lo largo de este curso.

En este caso no se ha transferido protón alguno, por lo que ésta no es una reacción ácido-base de Brønsted-Lowry. En cambio, se ha formado un enlace entre el átomo de carbono del grupo $\text{C}=\text{O}$ y el átomo de oxígeno del grupo $\text{CH}_3\text{—O}^-$. Dibujar las estructuras de Lewis nos ayuda a mostrar que el grupo $\text{CH}_3\text{—O}^-$ (el nucleófilo de esta reacción) dona los electrones para formar el nuevo enlace con el acetaldehído (el electrófilo). Este resultado coincide con lo que intuimos sobre que es probable que un ion cargado negativamente sea rico en electrones y por lo tanto sea un donador de electrones.



Observe que el acetaldehído actúa como el nucleófilo (base de Lewis) en el inciso (a), y como el electrófilo (ácido de Lewis) en el inciso (b). Como la mayoría de los compuestos orgánicos, el acetaldehído es tanto ácido como básico. Éste actúa como una base si añadimos un ácido suficientemente fuerte para hacerlo donar electrones o aceptar un protón; actúa como un ácido si la base que añadimos es lo suficientemente fuerte para donar un par de electrones o para remover un protón.



1 Glosario

Cada capítulo finaliza con un glosario que resume los términos nuevos más importantes del capítulo. Estos glosarios son más que un simple diccionario para buscar términos desconocidos conforme se encuentran (el índice sirve para ese propósito). El glosario es una de las herramientas para repasar el capítulo. Puede leer cuidadosamente el glosario para ver si comprende y recuerda todos los términos y la química asociada que mencionamos ahí. Debe repasar cualquier término con el que no se sienta familiarizado, y puede hacerlo si regresa al número de página que se menciona en la lista del glosario.

ácido conjugado Ácido que resulta de la protonación de una base. (p. 23)

ácido de Lewis, base de Lewis Vea **ácidos y bases**.

ácidos y bases (pp. 21–32)

(definiciones de **Arrhenius**)

ácido: se disocia en agua para formar H_3O^+

base: se disocia en agua para formar —OH

(definiciones de **Brønsted-Lowry**)

ácido: donador de protones

base: aceptor de protones

(definiciones de **Lewis**)

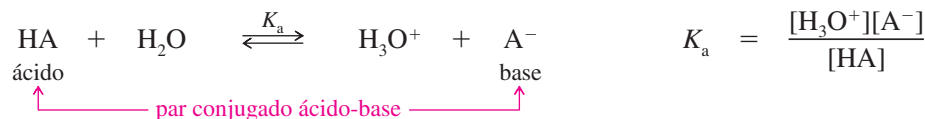
ácido: aceptor de pares de electrones (electrófilo)

base: donador de pares de electrones (nucleófilo)

base conjugada Base que resulta cuando un ácido pierde un protón. (p. 23)

cargas formales Método para dar seguimiento a las cargas, el cual muestra qué carga estaría en un átomo de una estructura de Lewis en particular. (p. 10)

constante de disociación ácida (K_a) Constante de equilibrio para la reacción de un ácido con el agua para formar H_3O^+ . (p. 23)



El logaritmo negativo de K_a se expresa como pK_a :

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

densidad electrónica Probabilidad relativa de encontrar a un electrón en cierta región del espacio. (p. 3)

electrófilo Aceptor de pares de electrones (ácido de Lewis). (p. 29)

electronegatividad Medida de la capacidad de un elemento para atraer electrones. Los elementos con electronegatividades más elevadas atraen electrones con más fuerza. (p. 10)

electrones de valencia Aquellos electrones que se encuentran en la capa externa. (p. 6)

electrones no enlazados Electrones de valencia que no se utilizan para enlace. Un par de electrones no enlazados también se conoce como **par solitario**. (p. 8)

enlace covalente Enlace que ocurre cuando se comparten electrones en la región que existe entre dos núcleos. (p. 7, 9)

enlace sencillo Enlace covalente que involucra el compartir un par de electrones. (p. 8)

enlace doble Enlace covalente que involucra el compartir dos pares de electrones. (p. 8)

enlace triple Enlace covalente que involucra el compartir tres pares de electrones. (p. 8)

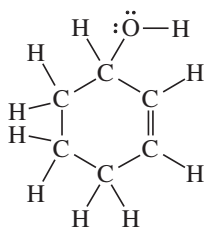
enlace covalente polar Un enlace covalente en el que los electrones se comparten de manera desigual. Un enlace en el que se comparten electrones de manera equitativa se conoce como **enlace covalente no polar**. (p. 9)

enlace iónico Enlace que ocurre por la atracción de iones con cargas opuestas. El enlace iónico generalmente da como resultado la formación de una red cristalina tridimensional grande. (p. 7)

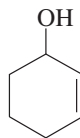
estructura de Lewis Fórmula estructural que muestra todos los electrones de valencia, con los enlaces representados por guiones (—) o por pares de puntos, y con los electrones no enlazados representados por puntos. (p. 7)

formalismo de las flechas curvas Método para dibujar flechas curvas para dar seguimiento al movimiento de electrones desde un nucleófilo hasta un electrófilo (o dentro de una molécula) durante el curso de una reacción. (p. 31)

fórmula de líneas y ángulos (estructura de esqueleto, figura de líneas) Fórmula estructural abreviada con los enlaces representados por líneas. Se asume que hay átomos de carbono siempre que dos líneas se juntan o cuando una línea comienza o se flexiona. Otros átomos distintos al carbono se dibujan, pero los átomos de hidrógeno no se muestran a menos que se encuentren en un átomo que esté dibujado. Se asume que cada átomo de carbono tiene átomos de hidrógeno suficientes para formar cuatro enlaces. (p. 19)



estructura de Lewis del 2-ciclohexenol



fórmula de líneas y ángulos
equivalente al 2-ciclohexenol

fórmula empírica Relación de átomos en un compuesto. (p. 20) Vea también **fórmula molecular**.

fórmula molecular Número de átomos de cada elemento en una molécula de un compuesto. La **fórmula empírica** simplemente da la relación entre los átomos de diferentes elementos. Por ejemplo, la fórmula molecular de la glucosa es $C_6H_{12}O_6$. Su fórmula empírica es CH_2O . Ni la fórmula molecular ni la empírica dan información estructural. (p. 20)

fórmulas estructurales Una **fórmula estructural completa** (como una estructura de Lewis) muestra todos los átomos y enlaces de la molécula. Una **fórmula estructural condensada** muestra a cada átomo central junto con los átomos enlazados a él. Una **fórmula de líneas y ángulos** (algunas veces llamada **estructura de esqueleto** o **figura de líneas**) asume que hay un átomo de carbono siempre que dos líneas se junten o cuando una línea comienza o termina. Vea la sección 1-10 para revisar ejemplos. (p. 17)

híbrido de resonancia Molécula o ion para los cuales es posible dibujar dos o más estructuras de Lewis válidas, que sólo difieren en la ubicación de los electrones de valencia. Estas estructuras de Lewis se conocen como **formas de resonancia** o **estructuras de resonancia**. Las formas individuales de resonancia no existen, pero podemos estimar sus energías relativas. Las estructuras más importantes (de menor energía) se conocen como **contribuyentes principales**, y las menos importantes (de alta energía) como **contribuyentes secundarias**. Cuando una carga se dispersa sobre dos o más átomos por efecto de resonancia, se dice que está **deslocalizada** y se dice que la molécula es **estable por resonancia**. (p. 13-16)

isótopos Átomos con el mismo número de protones pero distinto número de neutrones; átomos del mismo elemento pero con masas atómicas distintas. (p. 3)

mapa de potencial electrostático (MPE) Representación molecular calculada por computadora que utiliza colores para mostrar la distribución de carga en una molécula. En la mayoría de los casos, el MPE utiliza el rojo para mostrar las regiones ricas en electrones (el potencial electrostático más negativo) y el azul o el púrpura para mostrar las regiones pobres en electrones (el potencial electrostático más positivo). Los colores intermedios, naranja, amarillo y verde representan regiones con potenciales electrostáticos intermedios. (p. 10)

momento dipolar (μ) Medida de la polaridad de un enlace (o una molécula), proporcional al producto de la separación de la carga por la longitud del enlace. (p. 10)

nodo Región de un orbital con densidad electrónica igual a cero. (p. 3)

nucleófilo Donador de pares de electrones (base de Lewis). (p. 30)

orbital Estado de energía permitido para un electrón unido a un núcleo: función de probabilidad que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio. El *principio de exclusión de Pauli* establece que hasta dos electrones pueden ocupar cada orbital si sus espines están apareados. (p. 3)

orbitales degenerados Orbitales con energías idénticas. (p. 4)

par solitario Par de electrones no enlazados. (p. 8)

pH Medida de la acidez de una disolución, definida como el logaritmo negativo (base 10) de la concentración de H_3O^+ : $\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}_3\text{O}^+]$ (p. 22)

plano nodal Región plana del espacio con densidad electrónica igual a cero. (p. 4)

química orgánica Nueva definición: es la química de los compuestos del carbono. Definición antigua: es el estudio de los compuestos derivados de organismos vivos así como de sus productos naturales. (p. 1)

regla de Hund Cuando existen dos o más orbitales vacíos con la misma energía (orbitales degenerados), la configuración de menor energía ubica a los electrones en orbitales distintos (con espines paralelos) en lugar de aparearlos en el mismo orbital. (p. 6)

regla del octeto Los átomos por lo general forman arreglos de enlace que les dan capas llenas de electrones (configuraciones de gas noble). En el caso de la segunda fila de elementos, esta configuración tiene ocho electrones de valencia. (p. 6)

valencia Número de enlaces que generalmente forma un átomo. (p. 9)

Vitalismo Creencia de que la síntesis de compuestos orgánicos necesita la presencia de una “fuerza vital”. (p. 1)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 1

1. Dibujar e interpretar fórmulas de Lewis, condensadas u estructurales de líneas y ángulos. Mostrar cuáles son los átomos que soportan cargas formales.
2. Dibujar formas de resonancia y utilizarlas para predecir estabilidades.
3. Calcular fórmulas empíricas y moleculares a partir de composiciones elementales.
4. Predecir la acidez y basicidad relativas según una estructura, enlaces y resonancia de pares conjugados ácido-base.
5. Calcular, utilizar e interpretar valores de K_a y $\text{p}K_a$.
6. Identificar nucleófilos (bases de Lewis) y electrófilos (ácidos de Lewis), y escribir ecuaciones para reacciones ácido-base de Lewis para que por medio de flechas curvas se muestre el flujo de electrones.

Problemas de estudio

Es fácil que se engañe al pensar que comprendió la química orgánica cuando en realidad es probable que no fuera así. Conforme lea el libro, es posible que todos los hechos e ideas puedan tener sentido, aunque no haya aprendido a combinar y a utilizar dichos hechos e ideas. Una evaluación es un momento doloroso para darse cuenta de que en realidad no comprendió el material.

La mejor forma de aprender química orgánica es utilizándola. Seguramente tendrá que leer y volver a leer todo el material del capítulo, pero este nivel de comprensión es sólo el comienzo. Le proporcionamos problemas para que pueda trabajar con las ideas, aplicarlas a nuevos compuestos y nuevas reacciones que nunca antes ha visto. Al trabajar con problemas, se obliga a utilizar el material y a llenar las lagunas de comprensión. También aumentará su nivel de confianza y su capacidad de hacer buenos exámenes.

En cada capítulo incluimos diversos tipos de problemas. A lo largo de los capítulos hay problemas que presentan ejemplos e ilustran el material conforme se aborda. Resuelva estos problemas conforme lea el capítulo para que se asegure de que comprende mientras avanza. Las respuestas a muchos de estos problemas se encuentran en la sección final de este libro. Los problemas de estudio que se encuentran al final de cada capítulo le dan experiencia adicional en el uso del material, y lo obligan a pensar concienzudamente sobre las ideas. Los problemas con asteriscos rojos (*) son problemas más difíciles que requieren esfuerzo adicional y tal vez ampliar el material abordado en el capítulo. Algunos problemas de estudio tienen respuestas cortas en la parte final del libro.

Llevar química orgánica sin trabajar en los problemas es como practicar paracaidismo sin paracaídas. Al principio hay una excitante sensación de libertad y desafío, pero después, viene la inevitable sacudida final para aquellos que no se prepararon.

1-20 Defina y dé un ejemplo para cada término.

- | | | |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| (a) isótopos | (b) orbital | (c) nodo |
| (d) orbitales degenerados | (e) electrones de valencia | (f) enlace iónico |
| (g) enlace covalente | (h) estructura de Lewis | (i) electrones no enlazados |
| (j) enlace sencillo | (k) enlace doble | (l) enlace triple |
| (m) enlace polar | (n) cargas formales | (o) formas de resonancia |
| (p) fórmula molecular | (q) fórmula empírica | (r) ácido y base de Arrhenius |
| (s) ácido y base de Brønsted-Lowry | (t) ácido y base de Lewis | (u) electrófilo |
| (v) nucleófilo | | |

1-21 Mencione el elemento al que corresponden las siguientes configuraciones electrónicas.

- (a) $1s^2 2s^2 2p^2$ (b) $1s^2 2s^2 2p^4$ (c) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$ (d) $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^5$

1-22 Hay una pequeña parte de la tabla periódica que debe conocer para hacer química orgánica. Construya esta parte de memoria, utilizando los siguientes pasos.

- (a) De memoria, haga una lista de los elementos de las dos primeras filas de la tabla periódica, junto con sus números de electrones de valencia.
 (b) Utilice esta lista para construir las dos primeras filas de la tabla periódica.
 (c) Los compuestos orgánicos con frecuencia contienen azufre, fósforo, cloro, bromo y yodo. Agregue estos elementos a su tabla periódica.

1-23 Para cada compuesto, diga si sus enlaces son covalentes, iónicos o una combinación de covalentes y iónicos.

- (a) NaCl (b) NaOH (c) CH_3Li (d) CH_2Cl_2
 (e) NaOCH_3 (f) HCO_2Na (g) CF_4

1-24 (a) Tanto el PCl_3 como el PCl_5 son compuestos estables. Dibuje estructuras de Lewis para ambos compuestos.

- (b) El NCl_3 es un compuesto conocido, pero todos los intentos por sintetizar NCl_5 han fracasado. Dibuje estructuras de Lewis para el NCl_3 y un NCl_5 hipotético, y explique por qué el NCl_5 es una estructura improbable.

1-25 Dibuje una estructura de Lewis para cada especie.

- (a) N_2H_4 (b) N_2H_2 (c) $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2\text{Cl}$ (d) CH_3CN
 (e) CH_3CHO (f) $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ (g) H_2SO_4 (h) CH_3NCO
 (i) $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$ (j) $\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})\text{CH}_3$ (k) $(\text{CH}_3)_3\text{CNO}$

1-26 Dibuje una estructura de Lewis para cada compuesto. Incluya todos los pares de electrones no enlazados.

- (a) $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CHCHCOOH}$ (b) $\text{NCCH}_2\text{COCH}_2\text{CHO}$
 (c) $\text{CH}_2\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (d) $\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CHCOOCH}_3$

1-27 Dibuje una fórmula de líneas y ángulos para cada compuesto del problema 1-26.

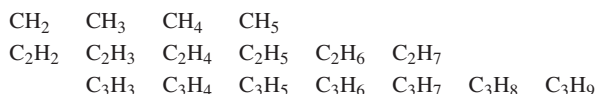
1-28 Dibuje estructuras de Lewis para

- (a) dos compuestos con la fórmula C_4H_{10} (b) dos compuestos con la fórmula $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$
 (c) dos compuestos con la fórmula $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$ (d) tres compuestos con la fórmula $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$
 (e) tres compuestos con la fórmula $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ (f) tres compuestos con la fórmula $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$

1-29 Dibuje una fórmula estructural completa y una fórmula estructural condensada para

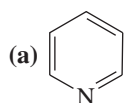
- (a) tres compuestos con la fórmula $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ (b) cinco compuestos con la fórmula $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

1-30 Algunas de las siguientes fórmulas moleculares corresponden a compuestos estables. Cuando sea posible dibuje una estructura estable para cada fórmula.

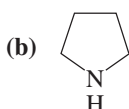


¿Puede proponer una regla general para el número de átomos de hidrógeno en los hidrocarburos estables?

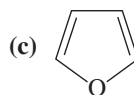
1-31 Dibuje estructuras de Lewis completas que incluyan pares de electrones no enlazados, para los siguientes compuestos.



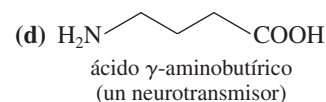
piridina



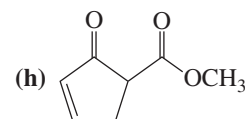
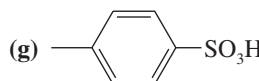
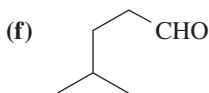
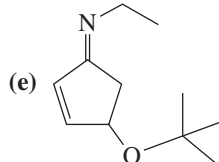
pirrolidina



furano



ácido γ -aminobutírico
(un neurotransmisor)

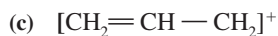
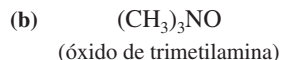
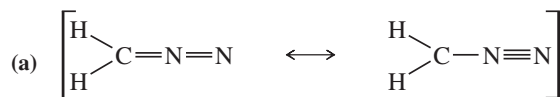


- 1-32** Dé la fórmula molecular de cada uno de los compuestos mostrados en el problema 1-31.
- 1-33** El compuesto X, aislado de la lanolina (grasa de la lana de oveja), tiene un aroma picante a calcetines sucios y sudados. Un cuidadoso análisis mostró que el compuesto X contiene 62.0 por ciento de carbono y 10.4 por ciento de hidrógeno. No se encontró nitrógeno ni algún halógeno.

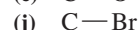
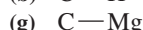
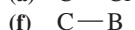
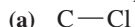
- (a) Calcule una fórmula empírica para el compuesto X.
- (b) Una determinación de la masa molecular mostró que el compuesto X tiene una masa molecular aproximada de 117. Encuentre la fórmula molecular del compuesto X.
- (c) Muchas estructuras posibles tienen esta fórmula molecular; dibuje fórmulas estructurales completas para cuatro de ellas.

- 1-34** Para cada una de las siguientes estructuras.

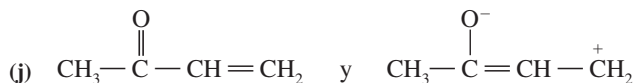
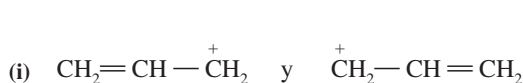
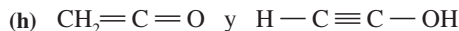
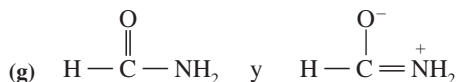
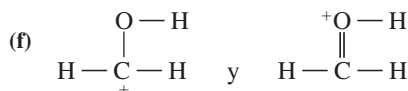
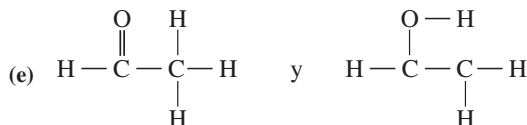
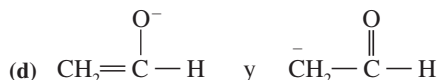
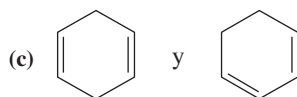
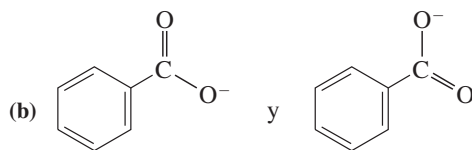
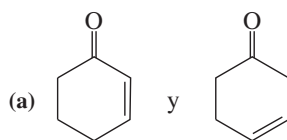
1. Dibuje una estructura de Lewis; presente todos los electrones no enlazados.
2. Calcule la carga formal sobre cada átomo distinto al hidrógeno. Todas son eléctricamente neutras, a menos que se indique lo contrario.



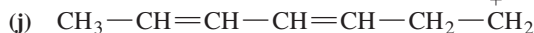
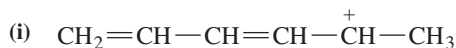
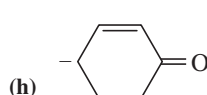
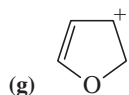
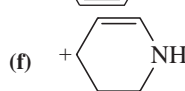
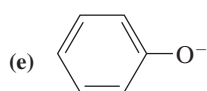
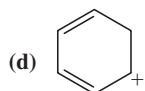
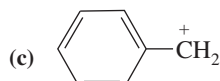
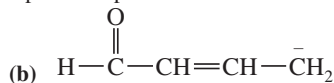
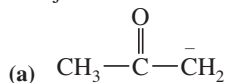
- 1-35** 1. A partir de lo que recuerde sobre electronegatividades, muestre la dirección de los momentos dipolares de los siguientes enlaces.
2. En cada caso prediga si el momento dipolar es relativamente grande (diferencia de electronegatividad > 0.5) o pequeña.



- 1-36** Determine si los siguientes pares de estructuras son en realidad compuestos distintos o simples formas de resonancia de los mismos compuestos.



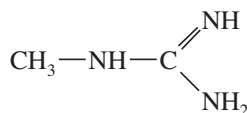
- 1-37** Dibuje las formas de resonancia importantes para mostrar la deslocalización de cargas en los siguientes iones.



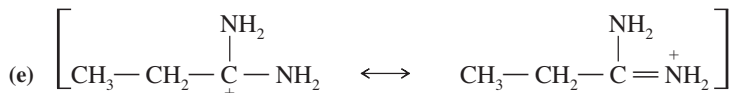
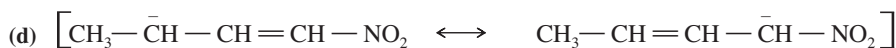
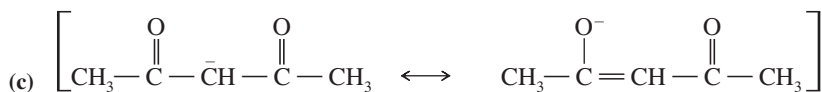
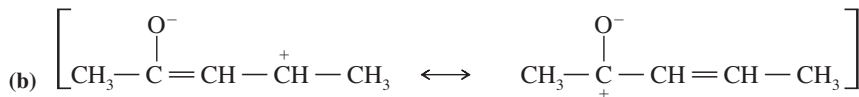
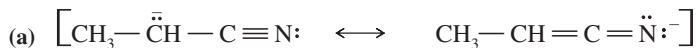
- 1-38** (a) Dibuje las formas de resonancia del SO_2 (enlazados $\text{O}-\text{S}-\text{O}$).
- (b) Dibuje las formas de resonancia del ozono (enlazados $\text{O}-\text{O}-\text{O}$).
- (c) El dióxido de azufre tiene una forma de resonancia más que el ozono. Explique por qué esta estructura no es posible para el ozono.

- *1-39 El siguiente compuesto puede ser protonado en cualquiera de los tres átomos de nitrógeno. Sin embargo, uno de estos átomos de nitrógeno es mucho más básico que los otros.

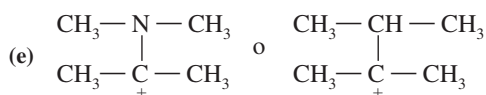
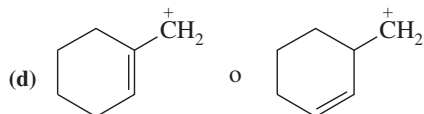
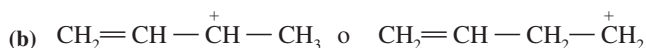
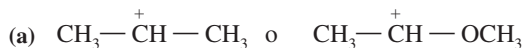
- (a) Dibuje las formas de resonancia importantes de los productos de la protonación de cada uno de los átomos de nitrógeno.
 (b) Determine cuál es el átomo de nitrógeno más básico.



- 1-40 Marque los siguientes conjuntos de formas de resonancia como contribuyente principal y secundaria, y diga cuáles estructuras tendrían la misma energía. Incluya cualquier forma de resonancia faltante.



- 1-41 Para cada par de iones determine cuál es el ion más estable. Utilice formas de resonancia para explicar sus respuestas.



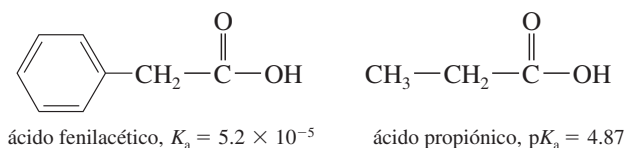
- 1-42 Clasifique las siguientes especies en orden de acidez creciente. Explique sus razones para ordenarlas de esa manera.



- 1-43 Clasifique las siguientes especies en orden de basicidad creciente. Explique sus razones para ordenarlas de ese modo.



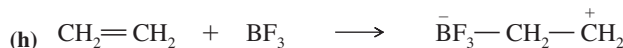
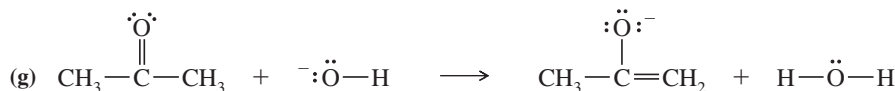
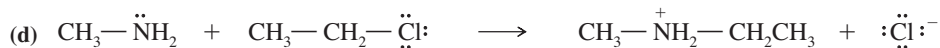
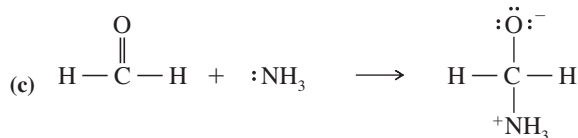
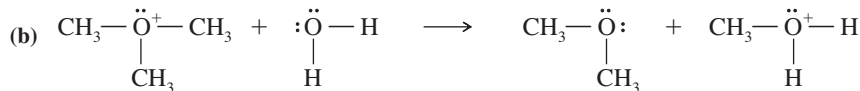
- 1-44 La K_a del ácido fenilacético es 5.2×10^{-5} , y el pK_a del ácido propiónico es 4.87.



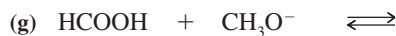
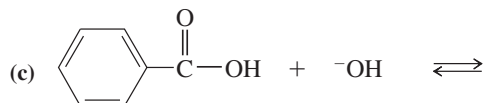
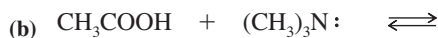
- (a) Calcule el pK_a del ácido fenilacético y la K_a del ácido propiónico.
 (b) ¿Cuál de éstos es el ácido más fuerte? Calcule qué tanto es más fuerte.
 (c) Prediga si el siguiente equilibrio tenderá hacia los reactivos o hacia los productos.



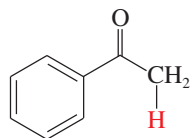
- 1-45** Marque a los reactivos de estas reacciones ácido-base como ácidos de Lewis (electrófilos) o como bases de Lewis (nucleófilos). Utilice flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones en las reacciones.



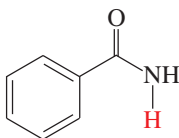
- 1-46** Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base.



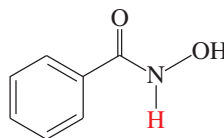
- 1-47** Los siguientes compuestos aparecen en orden de acidez creciente. En cada caso, el protón más ácido se muestra en rojo.



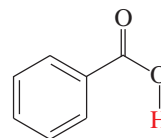
W, $\text{p}K_a = 25$



X, $\text{p}K_a = 23$



Y, $\text{p}K_a = 8.8$



Z, $\text{p}K_a = 4.2$

- (a) Muestre la estructura de la base conjugada de cada ácido, incluidas todas las formas de resonancia.
 (b) Explique por qué X es un ácido más fuerte que W.
 (c) Explique por qué Y es un ácido más fuerte que X.
 (d) Explique por qué Z es un ácido más fuerte que Y.

- 1-48** Las amidas tales como la acetamida ($\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$) son bases mucho más débiles que las aminas tales como la etilamina ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$).

- (a) Utilice formas de resonancia para mostrar por qué los electrones no enlazados del átomo de nitrógeno de la amida son levemente básicos.
 (b) Se necesita un ácido fuerte para protonar la amida. Prediga en dónde experimentará la acetamida la protonación, y utilice formas de resonancia para mostrar por qué el sitio que escogió es más básico. (*Consejo:* para comparar basicidades, compare las estabilidades de los ácidos conjugados).

***1-49** El metil litio (CH_3Li) se utiliza con frecuencia como base en reacciones orgánicas.

(a) Prediga los productos de la siguiente reacción ácido base.



(b) ¿Cuál es el ácido conjugado del CH_3Li ? ¿Esperaría que el CH_3Li fuera una base fuerte o débil?

1-50 Los siguientes cuatro compuestos pueden reaccionar como ácidos.

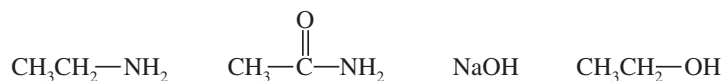


(a) Para cada compuesto muestre su base conjugada. Si aplica, presente cualquier forma de resonancia.

(b) Clasifique las bases conjugadas en el orden que predeciría, del más estable al menos estable.

(c) Clasifique los compuestos originales en orden, del ácido más fuerte al más débil.

1-51 Los siguientes compuestos pueden reaccionar como bases.

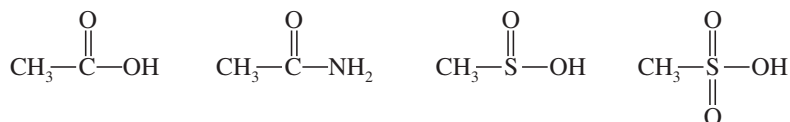


(a) Para cada compuesto muestre su ácido conjugado. Si aplica, presente cualquier forma de resonancia.

(b) Clasifique los ácidos conjugados en el orden que predeciría, del más estable al menos estable.

(c) Clasifique los compuestos originales en orden, de la base más fuerte a la más débil.

1-52 Los siguientes cuatro compuestos pueden reaccionar como ácidos.



(a) Para cada compuesto muestre su base conjugada. Si aplica, presente cualquier forma de resonancia.

(b) Clasifique las bases conjugadas en el orden que predeciría, del más estable al menos estable.

(c) Clasifique los compuestos originales en orden, del ácido más fuerte al más débil.

***1-53** En 1934, Edward A. Doisy de la Washington University extrajo 3000 lb de ovarios de cerdo para aislar algunos miligramos de estradiol puro, una potente hormona femenina. Doisy hizo arder en oxígeno 5.00 mg de esta preciosa muestra y encontró que se generaron 14.54 mg de CO_2 y 3.97 mg de H_2O .

(a) Determine la fórmula empírica del estradiol.

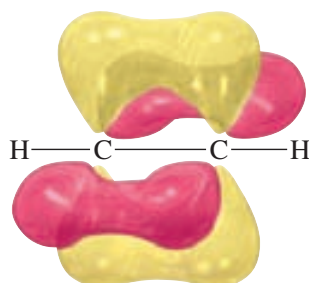
(b) Posteriormente se determinó que la masa molecular del estradiol es 272. Determine la fórmula molecular del estradiol.

***1-54** El $\text{p}K_a$ del ácido ascórbico (vitamina C, página 2) es 4.17, lo que indica que es ligeramente más ácido que el ácido acético (CH_3COOH , $\text{p}K_a$ 4.74).

(a) Muestre las cuatro diferentes bases conjugadas que se formarían por la desprotonación de los cuatro distintos grupos OH del ácido ascórbico.

(b) Compare las estabilidades de estas cuatro bases conjugadas y prediga qué grupo OH del ácido ascórbico es el más ácido.

(c) Compare la base conjugada más estable del ácido ascórbico con la base conjugada del ácido acético y sugiera por qué estos dos compuestos tienen una acidez similar, a pesar de que el ácido ascórbico carece del grupo ácido carboxílico (COOH).



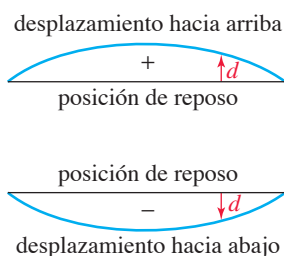
ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS

En el capítulo anterior vimos cómo se enlazan los átomos para lograr configuraciones de gases nobles y cómo forman moléculas durante el proceso. A partir de la regla del octeto dibujamos estructuras de Lewis de moléculas orgánicas y utilizamos estos diagramas para determinar cuáles enlaces son sencillos, dobles y triples. Explicamos varias maneras de dibujar estructuras orgánicas y vimos cómo las estructuras de resonancia representan moléculas cuyos enlaces reales no pueden describirse por medio de una sola estructura de Lewis.

En el capítulo 1 no explicamos las formas reales y las propiedades de las moléculas orgánicas. Para comprender estos aspectos de la estructura molecular debemos considerar cómo es que los orbitales atómicos de un átomo se mezclan para formar *orbitales atómicos híbridos*, y cómo los orbitales de distintos átomos se combinan para formar *orbitales moleculares*. En este capítulo revisaremos con más detalle cómo las combinaciones de los orbitales explican las formas y propiedades que observamos en las moléculas orgánicas.

2-1

Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales



■ FIGURA 2-1

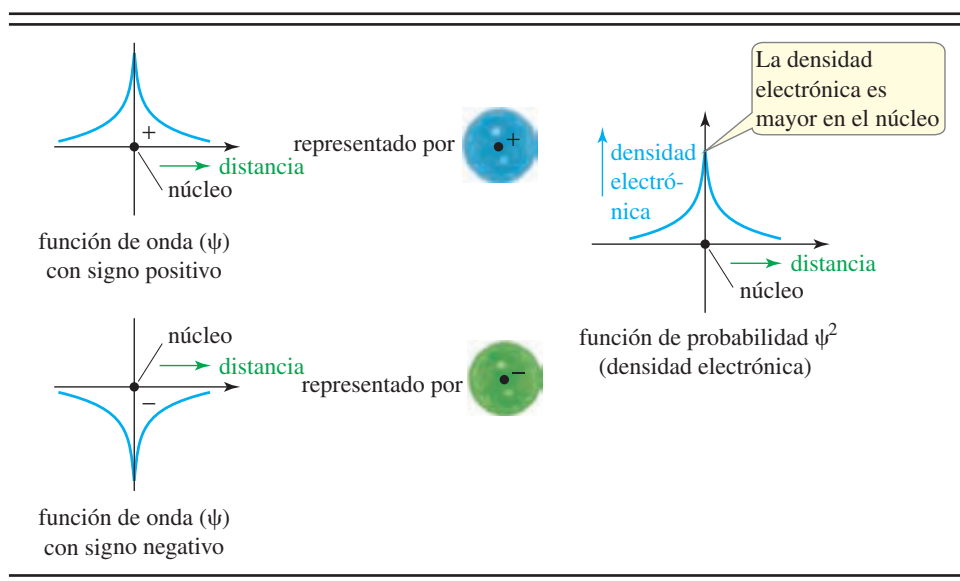
Onda estacionaria. La frecuencia fundamental de una cuerda de guitarra es una onda estacionaria con la cuerda desplazada alternadamente hacia arriba y hacia abajo.

Solemos describir al átomo como un sistema solar en miniatura, con los electrones orbitando alrededor del núcleo. Esta idea de sistema solar satisface nuestra intuición, pero no refleja de manera precisa lo que actualmente sabemos del átomo. Alrededor de 1923 Louis de Broglie sugirió que las propiedades de los electrones en los átomos pueden explicarse de mejor manera si los tratamos como ondas y no como partículas.

Existen dos tipos generales de ondas, *ondas viajeras* y *ondas estacionarias*. Algunos ejemplos de ondas viajeras son las ondas sonoras que transportan el sonido de un trueno y las ondas acuáticas que forman la estela de un barco. Las ondas estacionarias vibran en una posición fija. Las ondas fijas se aprecian en el interior de un tubo de órgano, donde una corriente de aire crea una columna de aire vibratoria, y en el patrón ondulatorio de una cuerda de guitarra cuando se puntea. Un electrón en un orbital atómico es como una vibración estacionaria fija: una onda estacionaria.

Para comprender con mayor facilidad las características de un orbital (una onda estacionaria tridimensional), consideremos la vibración de una cuerda de guitarra como una analogía unidimensional (vea la figura 2-1). Si puntea una cuerda de guitarra por el medio, el resultado será una onda estacionaria. En este modo de vibración, toda la cuerda se desplaza hacia arriba por una fracción de segundo, después hacia abajo durante el mismo tiempo. Una fotografía instantánea de la forma de la onda muestra la cuerda desplazada en una leve curva hacia arriba o hacia abajo, según el preciso instante de la fotografía.

La forma de la onda de un orbital $1s$ es como esta cuerda de guitarra, excepto que es tridimensional. Podemos describir al orbital por medio de su **función de onda**, ψ , la cual es la descripción matemática de la forma de la onda cuando vibra. Toda la onda tiene signo positivo durante un instante breve; luego tiene signo negativo. La densidad electrónica en cualquier punto está dada por ψ^2 , el cuadrado de la función de onda en ese punto. *Observe que los signos positivo y negativo de estas funciones de onda no se refieren a cargas; estos signos representan*



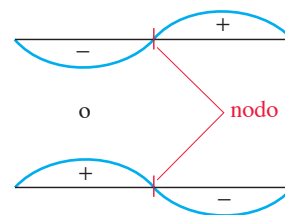
■ FIGURA 2-2

Orbital 1s. Este orbital es parecido a la vibración fundamental de una cuerda de guitarra. La función de onda es completamente positiva en un instante o totalmente negativa en otro. El cuadrado de la función de onda arroja la densidad electrónica. Se utiliza un círculo con un núcleo para representar el orbital simétricamente esférico, s.

la fase instantánea de la función de onda que está en cambio constantemente. El orbital 1s es simétricamente esférico, y por lo general se representa con un círculo (que indica una esfera) con un núcleo en el centro y con un signo positivo o negativo para indicar el signo instantáneo de la función de onda (figura 2-2).

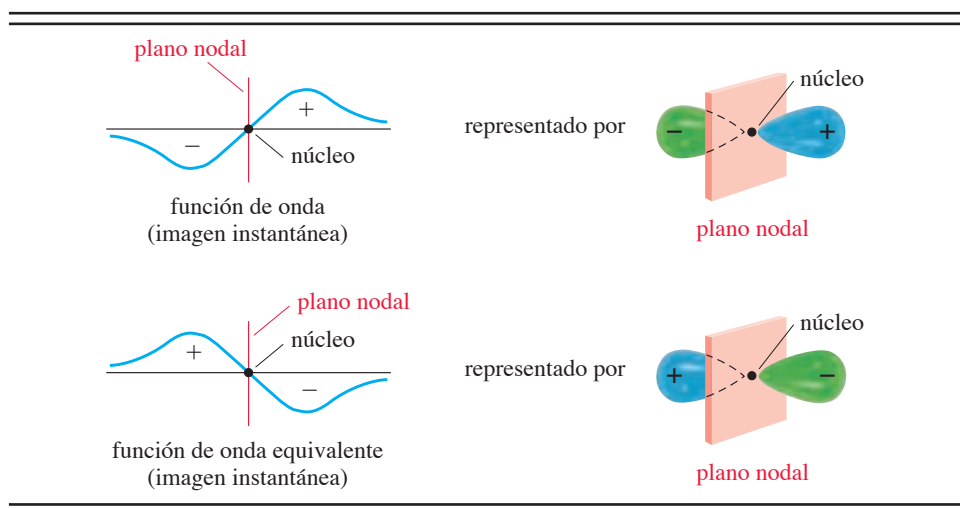
Si coloca suavemente un dedo en el centro de una cuerda de guitarra mientras la puntea, su dedo evita que el centro de la cuerda se mueva. El desplazamiento (movimiento + o -) en el centro siempre es cero; este punto es un **nodo**. Ahora la cuerda vibra en dos partes, y las dos mitades vibran en direcciones opuestas. Decimos que las dos mitades de la cuerda están *desfasadas*: cuando una se desplaza hacia arriba y la otra hacia abajo. La figura 2-3 muestra la primera armónica de la cuerda de guitarra.

La primera armónica de la cuerda de guitarra se asemeja al orbital 2p (figura 2-4). Dibujamos el orbital 2p como dos “lóbulos” separados por un nodo (un plano nodal). Los dos lóbulos del orbital p están desfasados entre sí. Siempre que la función de onda tiene un signo positivo en uno de los lóbulos, tiene un signo negativo en el otro. Cuando las relaciones de fase son importantes, en química orgánica es frecuente que dichas fases se representen con colores. Las figuras 2-1 y 2-2 utilizan azul para las regiones con fase positiva, y verde para las fases negativas.



■ FIGURA 2-3

Primera armónica de una cuerda de guitarra. Las dos mitades de la cuerda están separadas por un nodo, un punto en donde no hay desplazamiento. Las dos mitades vibran desfasadamente entre sí.



■ FIGURA 2-4

Orbital 2p. Este orbital tiene dos lóbulos separados por un plano nodal. Los dos lóbulos están desfasados entre sí. Cuando uno tiene signo positivo, el otro tiene signo negativo.

Consejo para resolver problemas

Cuando los orbitales se combinan para formar orbitales atómicos híbridos u orbitales moleculares, el número de orbitales formados siempre es igual al número de orbitales que se combinaron para formarlos.

2-1A Combinación lineal de orbitales atómicos

Los orbitales atómicos pueden combinarse y traslaparse para generar ondas estacionarias más complejas. Podemos sumar y restar sus funciones de onda para obtener las funciones de onda de nuevos orbitales. Este proceso se conoce como **combinación lineal de orbitales atómicos** (CLOA). El número de nuevos orbitales generados siempre es igual al número de orbitales con el que iniciamos.

1. Cuando interactúan los orbitales de átomos *diferentes* éstos producen **orbitales moleculares** (OM) que derivan en interacciones de enlace (o de antienlace).
2. Cuando interactúan los orbitales del *mismo átomo*, producen **orbitales atómicos híbridos** que definen la geometría de los enlaces.

Comenzaremos con el estudio de las interacciones de los orbitales atómicos de átomos distintos para generar orbitales moleculares, y luego consideraremos cómo los orbitales atómicos del mismo átomo pueden interactuar para formar orbitales atómicos híbridos.

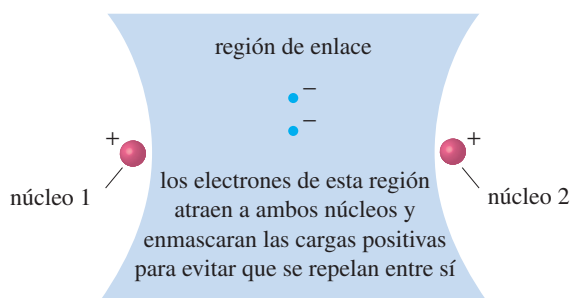
2-2
Orbitales moleculares

La estabilidad de un enlace covalente se debe a una densidad electrónica muy grande en la región de enlace, es decir, en el espacio entre los dos núcleos (figura 2-5). En la región de enlace, los electrones están cerca de ambos núcleos, lo que disminuye la energía total. Los electrones de enlace también enmascaran las cargas positivas de los núcleos, por lo que éstos no se repelen entre sí tanto como lo harían si no fuera de este modo.

Siempre hay una distancia óptima para los dos núcleos enlazados. Si están demasiado alejados, la interacción de sus electrones de enlace disminuye. Si están demasiado cerca, la repulsión electrostática los aleja. La distancia internuclear en la que se equilibra la atracción y la repulsión, la cual también genera una energía mínima (el enlace más fuerte), es la *longitud de enlace*.

FIGURA 2-5

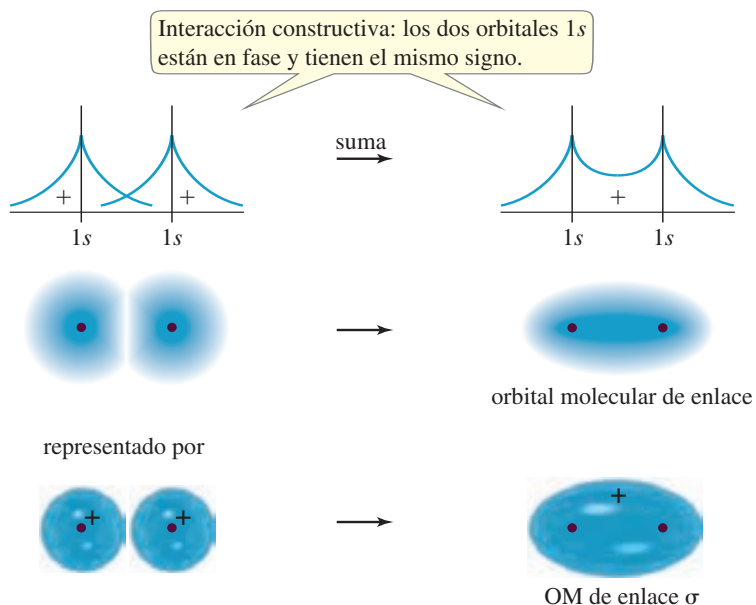
Región de enlace. Los electrones en el espacio entre los dos núcleos atraen a ambos núcleos y enmascaran sus cargas positivas. Un orbital molecular de enlace ubica una gran cantidad de densidad electrónica en la región de enlace.

**2-2A** La molécula de hidrógeno; el enlace sigma

La molécula de hidrógeno es el ejemplo más sencillo del enlace covalente. Cuando dos átomos de hidrógeno se acercan entre sí, sus funciones de onda $1s$ pueden sumarse *constructivamente* de tal manera que se refuerzan, o *destructivamente* de tal forma que se cancelan en el lugar donde se traslapan. La figura 2-6 muestra cómo interactúan constructivamente las funciones de onda cuando se encuentran en fase y tienen el mismo signo en la región internuclear. Las funciones de onda se refuerzan una a otra y aumentan la densidad electrónica en esta región de enlace. El resultado es un **orbital molecular de enlace** (OM de enlace).

El OM de enlace representado en la figura 2-6 tiene la mayoría de la densidad electrónica centrada a lo largo de la línea de conexión de los núcleos. Este tipo de enlace se conoce como *cilíndricamente simétrico* o **enlace sigma** (**enlace σ**). Los enlaces sigma son los enlaces más comunes en los compuestos orgánicos. Todos los enlaces sencillos de los compuestos orgánicos son enlaces sigma, y cada enlace doble o triple contiene un enlace sigma. El mapa de potencial electrostático del H_2 muestra su enlace sigma cilíndricamente simétrico, con la densidad electrónica más elevada en la región de enlace (rojo) entre los dos protones.

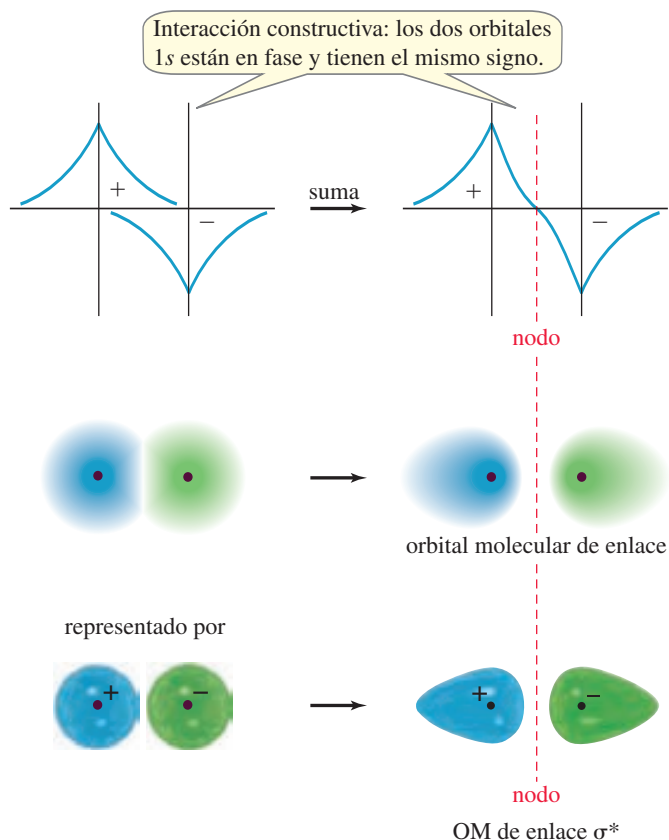
MPE del H_2



■ FIGURA 2-6

Formación de un OM de enlace σ . Cuando los orbitales $1s$ de dos átomos de hidrógeno se traslapan en fase, interactúan constructivamente para formar un OM de enlace. La densidad electrónica de la región de enlace (entre los núcleos) es elevada. El resultado es un enlace cilíndricamente simétrico, o un enlace sigma (σ).

Cuando dos orbitales $1s$ de átomos de hidrógeno se traslapan *fuera de fase*, el resultado es un **orbital molecular de antienlace** (figura 2-7). Las dos funciones de onda $1s$ tienen signos opuestos, por lo que tienden a cancelarse donde se traslapan. El resultado es un nodo (en realidad un plano nodal) que separa a los dos átomos. La presencia de un nodo separando los dos núcleos generalmente indica que el orbital es de antienlace. El OM de antienlace se denota como σ^* para indicar un orbital molecular cilíndricamente simétrico (σ) de antienlace (*).

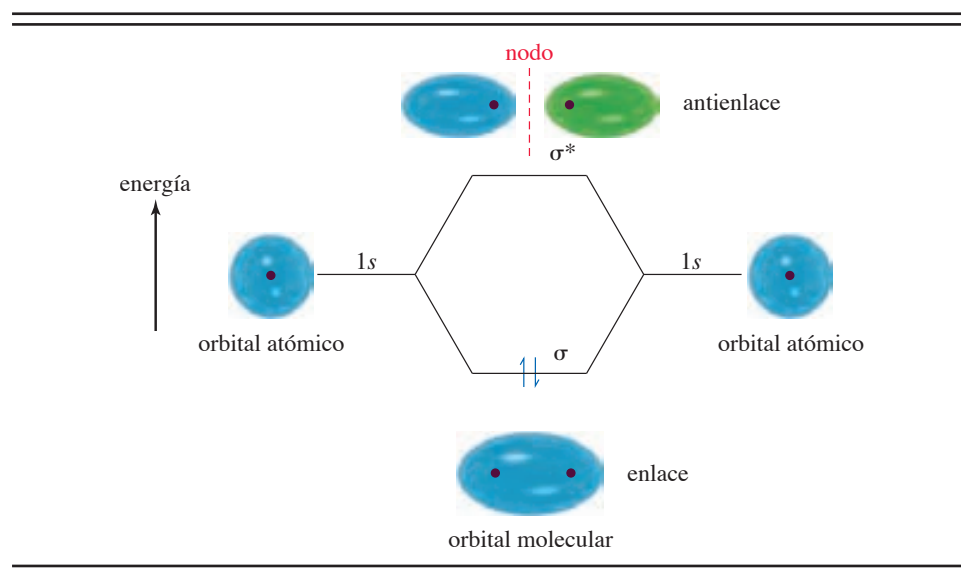


■ FIGURA 2-7

Formación de un OM de antienlace σ^* . Cuando dos orbitales $1s$ se traslapan fuera de fase, interactúan destructivamente para formar un OM de antienlace. Los valores positivo y negativo de las funciones de onda tienden a cancelarse en la región internuclear y un nodo separa los núcleos. Utilizamos un asterisco (*) para denotar orbitales de antienlace como este orbital sigma de antienlace, σ^* .

FIGURA 2-8

Energías relativas de los orbitales atómico y molecular. Cuando los dos orbitales $1s$ del hidrógeno se traslapan, el resultado es un OM de enlace sigma y un OM de antienlace sigma. El OM de enlace tiene menor energía que el orbital atómico $1s$, y el orbital de antienlace tiene mayor energía. Dos electrones (representados con flechas) entran en el OM de enlace con espines opuestos, y forman una molécula estable H_2 . El orbital de antienlace está vacío.



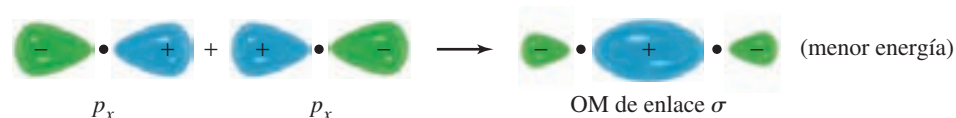
Consejo para resolver problemas

En compuestos estables la mayoría o todos los orbitales de enlace estarán llenos, y la mayoría o todos los orbitales de antienlace estarán vacíos.

La figura 2-8 muestra las energías relativas de los orbitales atómico y molecular del sistema de H_2 . Cuando los orbitales $1s$ están en fase, el orbital molecular resultante es un OM de enlace σ cuya energía es menor que la del orbital atómico $1s$. Cuando dos orbitales $1s$ se traslapan fuera de fase, forman un orbital de antienlace (σ^*) cuya energía es más alta que un orbital atómico $1s$. Los dos electrones del sistema H_2 se encuentran con espines apareados en el OM de enlace sigma, lo que produce una molécula estable H_2 . Los orbitales de enlace y antienlace existen en todas las moléculas, pero los orbitales de antienlace (como el σ^*) por lo general están vacíos en moléculas estables.

2-2B Traslape sigma que involucra orbitales p

Cuando dos orbitales p se traslapan a lo largo de la línea internuclear, el resultado es un orbital de enlace y uno de antienlace. De nuevo, la mayor parte de la densidad electrónica se centra a lo largo de la línea entre los núcleos. Este traslape lineal es otro tipo de OM de enlace sigma. El traslape constructivo de dos orbitales p a lo largo de la línea que une a los núcleos, forma un enlace σ que se representa de la siguiente manera:

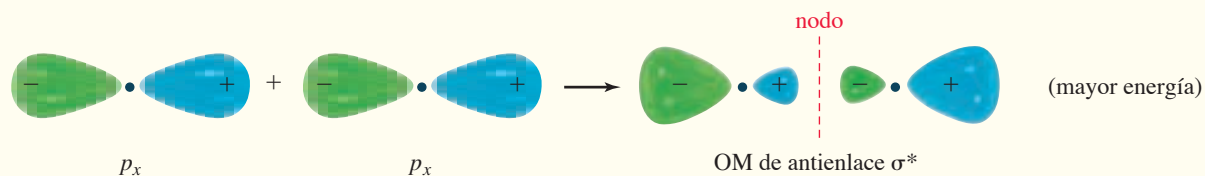


PROBLEMA RESUELTO 2-1

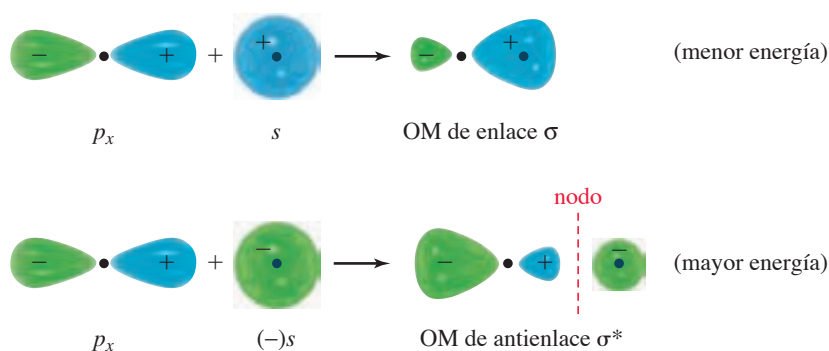
Dibuje el orbital de antienlace σ^* que resulta del traslape destructivo de los dos orbitales p_x que acabamos de mostrar.

SOLUCIÓN

Este orbital resulta del traslape destructivo de los lóbulos correspondientes a dos orbitales p con fases opuestas. Si los signos están invertidos en uno de los orbitales, al sumarlos resulta un orbital de antienlace con un nodo que separa a los dos núcleos:



El traslape de un orbital s con un orbital p también da un OM de enlace y un OM de antienlace, como se aprecia en la siguiente ilustración. El traslape constructivo del orbital s con el orbital p_x produce un OM de enlace sigma con su densidad electrónica centrada a lo largo de la línea internuclear. El traslape destructivo genera un orbital de antienlace con un nodo que separa a los núcleos.



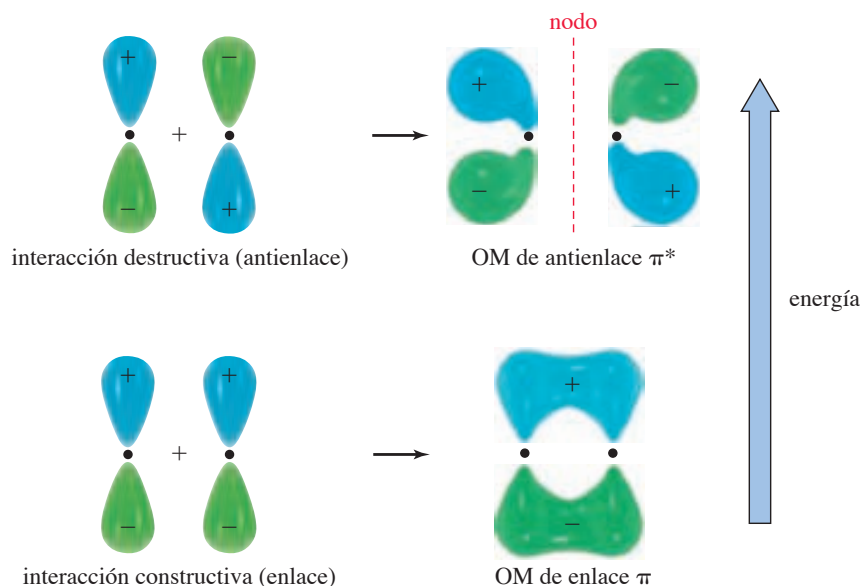
Un **enlace pi** (π) es el resultado del traslape de dos orbitales p orientados perpendicularmente a la línea que conecta los núcleos (figura 2-9). Estos orbitales paralelos se traslapan lateralmente, y la mayor parte de la densidad electrónica se centra *arriba y debajo* de la línea que conecta a los núcleos. Este traslape es paralelo, no lineal (un enlace sigma es lineal), por lo que un orbital molecular pi *no* es cilíndricamente simétrico. La figura 2-9 muestra un OM de enlace π y el OM de antienlace π^* correspondiente.

2-3

Enlace pi

2-3A Enlaces sencillos y dobles

Un **enlace doble** requiere la presencia de cuatro electrones en la región de enlace entre los núcleos. El primer par de electrones entra en el OM de enlace sigma y forma un enlace sigma fuerte. El segundo par de electrones no puede ir en el mismo orbital o en el mismo espacio. Entra en un OM de enlace pi, con la densidad electrónica centrada arriba y debajo del enlace sigma.

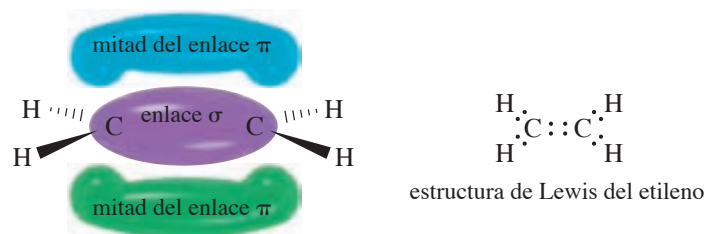


■ FIGURA 2-9

Orbitales moleculares de enlace y antienlace pi. El traslape lateral de dos orbitales p origina un OM de enlace π y un OM de antienlace π^* . Un enlace pi no es tan fuerte como la mayoría de los enlaces sigma.

FIGURA 2-10

Estructura del enlace doble en el caso del etileno. El primer par de electrones forma un enlace σ el segundo par forma un enlace π . El enlace π tiene su densidad electrónica centrada en dos lóbulos, arriba y debajo del enlace σ . Juntos, los dos lóbulos del orbital molecular de enlace π constituye un enlace.



Esta combinación de un enlace sigma y un enlace pi es la estructura normal de un enlace doble. La figura 2-10 muestra la estructura del etileno, una molécula orgánica que contiene un enlace doble carbono-carbono.

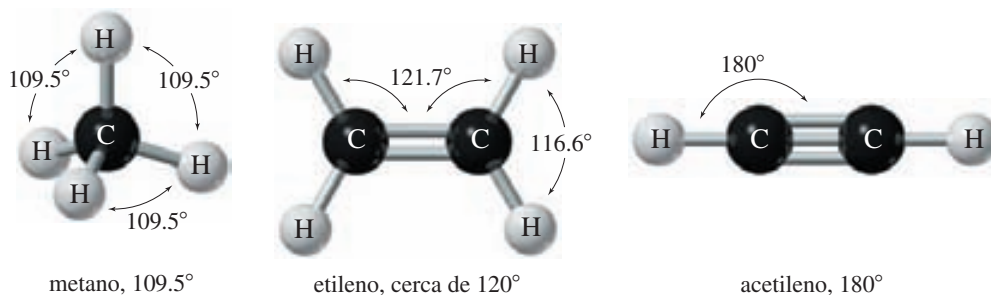
Hasta este momento hemos analizado enlaces que involucran el traslape de orbitales atómicos sencillos s y p . Aunque estos enlaces sencillos en ocasiones se ven en compuestos orgánicos, no son tan comunes como los enlaces formados por **orbitales atómicos híbridos**. Estos orbitales son el resultado de la mezcla de orbitales del *mismo* átomo. La geometría de estos orbitales híbridos nos ayuda a explicar las estructuras reales y los ángulos de enlace observados en los compuestos orgánicos.

2-4

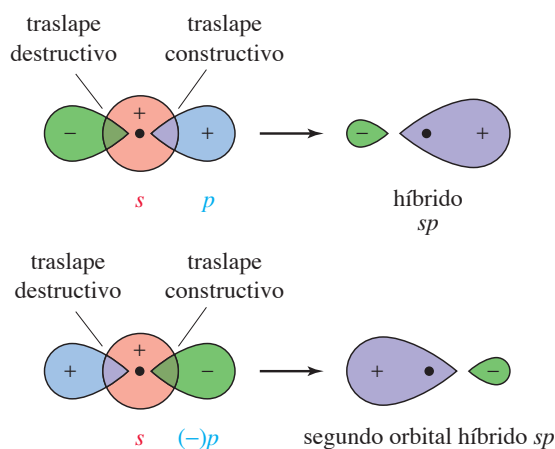
Hibridación y formas moleculares

Si predecimos los ángulos de enlace de moléculas orgánicas utilizando sólo los orbitales sencillos s y p , esperamos ángulos de enlace de aproximadamente 90° . Los orbitales s no son direccionales, y los orbitales p están orientados a 90° entre sí (vea la figura 1-3). Sin embargo, la evidencia experimental muestra que los ángulos de enlace en compuestos orgánicos se acercan por lo general a los 109° , 120° o 180° (figura 2-11). Una forma común de explicar estos ángulos de enlace es mediante la **teoría de repulsión de los pares de electrones de la capa de valencia (teoría RPECV)**: los pares de electrones se repelen entre sí, y los enlaces y los pares de electrones no enlazados alrededor de un átomo central están separados por los ángulos más grandes posibles. Un ángulo de 109.5° es la mayor separación posible para cuatro pares de electrones; 120° es la más grande para tres pares; y 180° es la mayor separación para dos pares. Todas las estructuras de la figura 2-11 tienen ángulos de enlace que separan lo más posible a sus enlaces.

Las formas de estas moléculas no pueden resultar del enlace entre orbitales atómicos sencillos s y p . Aunque los orbitales s y p tienen las energías más bajas para átomos aislados en el espacio, no son los mejores en la formación de enlaces. Para explicar las formas de moléculas orgánicas comunes asumimos que los orbitales s y p se combinan para formar orbitales atómicos híbridos, los cuales separan los pares de electrones de manera más amplia en el espacio y colocan una mayor densidad electrónica en la región de enlace entre los núcleos.

**FIGURA 2-11**

Ángulos de enlace comunes. Los ángulos de enlace de los compuestos orgánicos por lo general se acercan a los 109° , 120° o 180° .



■ FIGURA 2-12

Formación de un par de orbitales atómicos híbridos sp . La suma de un orbital s y un orbital p da como resultado un orbital atómico híbrido sp , con la mayor parte de su densidad electrónica de un lado del núcleo. Sumar el orbital p con la fase opuesta da como resultado el otro orbital híbrido sp , con la mayor parte de su densidad electrónica en el lado opuesto al del primer orbital híbrido.

2-4A Orbitales híbridos sp

Los orbitales pueden interactuar para formar nuevos orbitales. Hemos utilizado este principio para formar orbitales moleculares, mediante la suma y resta de orbitales atómicos de átomos *diferentes*. También podemos sumar y restar orbitales del *mismo* átomo. Considere el resultado que aparece en la figura 2-12, el cual surge cuando combinamos un orbital p y uno s del mismo átomo.

El orbital resultante se conoce como **orbital híbrido sp** y su densidad electrónica se concentra en un lado del átomo. Comenzamos con dos orbitales (s y p), por lo que debemos terminar con dos orbitales híbridos sp . El segundo orbital híbrido sp se genera si sumamos el orbital p con la fase opuesta (figura 2-12).

El resultado de esta hibridación es un par de orbitales direccionales híbridos sp que apuntan en direcciones opuestas. Estos orbitales híbridos proporcionan una mayor densidad electrónica en la región de enlace de un enlace sigma a la izquierda del átomo y de otro enlace sigma a la derecha; dan un ángulo de enlace de 180° , y separan a los electrones de enlace lo más posible. En general, la hibridación sp da como resultado este arreglo de enlace **lineal**.

PROBLEMA RESUELTO 2-2

Dibuje la estructura de Lewis para el hidruro de berilio, BeH_2 . Dibuje los orbitales que se traslapan en el enlace del BeH_2 y marque la hibridación de cada orbital. Prediga el ángulo de enlace H—Be—H .

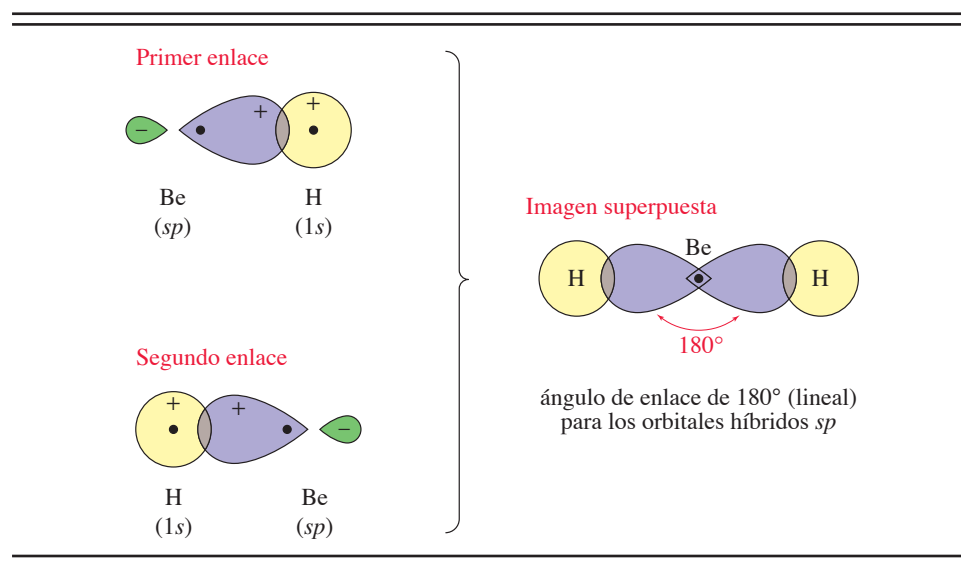
SOLUCIÓN

Primero dibujemos la estructura de Lewis para el BeH_2



Sólo hay cuatro electrones de valencia en el BeH_2 (dos del Be y uno de cada H), por lo que el átomo de Be no puede tener un octeto. El enlace debe involucrar orbitales del Be que generen los enlaces más fuertes (la mayor cantidad de densidad electrónica en la región de enlace) y también permitir que los dos pares de electrones estén lo más separados lo más que se pueda.

Los orbitales híbridos concentran la densidad electrónica en la región de enlace y los híbridos sp dan una separación de 180° para dos pares de electrones. El hidrógeno no puede utilizar orbitales híbridos, ya que los orbitales p más cercanos disponibles son los $2p$, y tienen mucho más energía que el $1s$. El enlace del BeH_2 resulta del traslape de orbitales híbridos sp del Be con los orbitales $1s$ del hidrógeno. La figura 2-13 muestra cómo sucede esto.

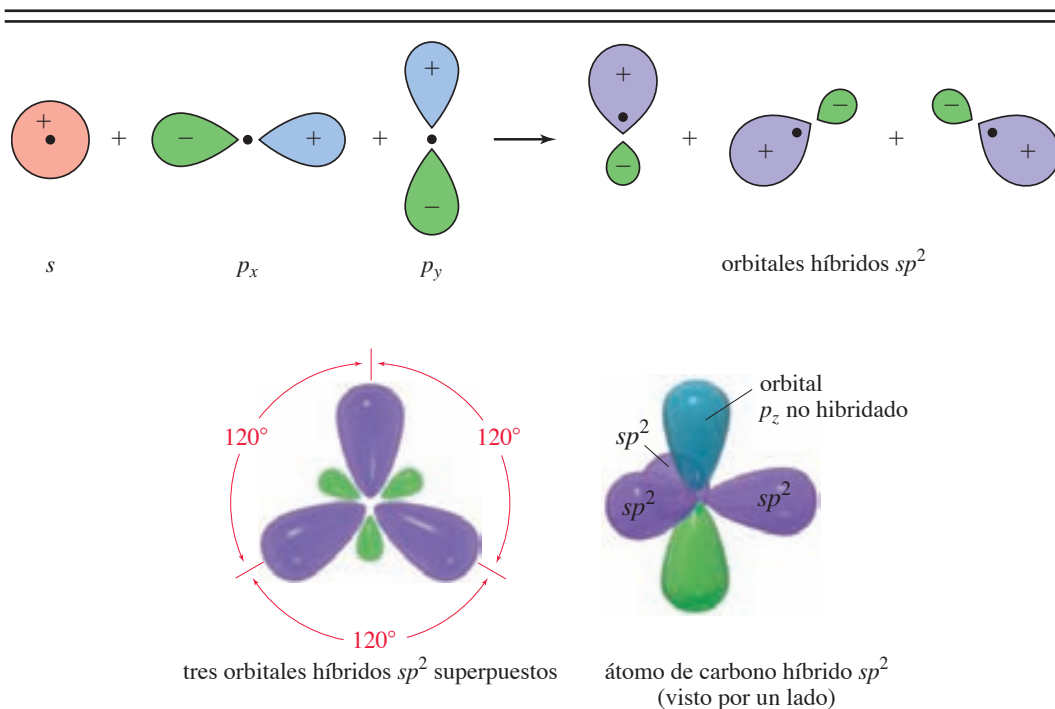


■ FIGURA 2-13

Geometría lineal en el enlace del BeH_2 . Para formar dos enlaces sigma, los dos orbitales atómicos híbridos sp del Be se traslapan con los orbitales $1s$ del hidrógeno. El ángulo de enlace es de 180° (lineal).

2-4B Orbitales híbridos sp^2

Para orientar tres enlaces de tal manera que estén lo más alejado posible, se requieren ángulos de enlace de 120° . Cuando un orbital s se combina con dos orbitales p , los tres orbitales híbridos resultantes se orientan en ángulos de 120° entre sí (figura 2-14). Estos orbitales se conocen como **orbitales híbridos sp^2** , ya que están formados por un orbital s y dos orbitales p . El arreglo de 120° se conoce como geometría **trigonal** al contrario de la geometría lineal asociada con los orbitales híbridos sp . Ahí permanece un orbital p no hibridado (p_z) perpendicular al plano de los tres orbitales híbridos sp^2 .



■ FIGURA 2-14

Geometría trigonal con orbitales híbridos sp^2 . La hibridación de un orbital s con dos orbitales p da un conjunto de tres orbitales híbridos sp^2 . Esta estructura trigonal tiene ángulos de enlace de aproximadamente 120° . El orbital p restante es perpendicular al plano de los tres orbitales híbridos.

PROBLEMA RESUELTO 2-3

El borano (BH_3) es inestable en condiciones normales, pero se ha detectado a baja presión.

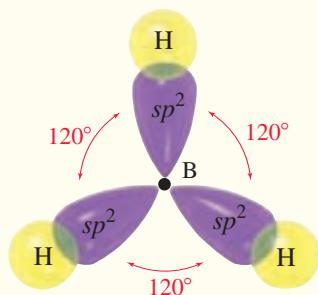
- Dibuje la estructura de Lewis para el borano.
- Dibuje un diagrama de enlaces en el BH_3 y marque la hibridación de cada orbital.
- Prediga el ángulo de enlace H—B—H .

SOLUCIÓN

En el borano sólo hay seis electrones de valencia, por lo que el átomo de boro no puede tener un octeto. El boro forma un enlace sencillo con cada uno de los tres átomos de hidrógeno.



Los mejores orbitales de enlace son aquellos que proporcionan la mayor densidad electrónica en la región de enlace y mantienen a los tres pares de electrones de enlace lo más alejados posible. La hibridación de un orbital s con dos orbitales p genera tres orbitales híbridos sp^2 , con un alejamiento de 120° . El traslape de estos orbitales con los orbitales $1s$ del hidrógeno genera una molécula trigonal plana. (Observe que hemos omitido los pequeños lóbulos traseros de los orbitales híbridos).



Consejo para resolver problemas

El número de orbitales híbridos formados siempre es el mismo que el número total de orbitales hibridados s y p .

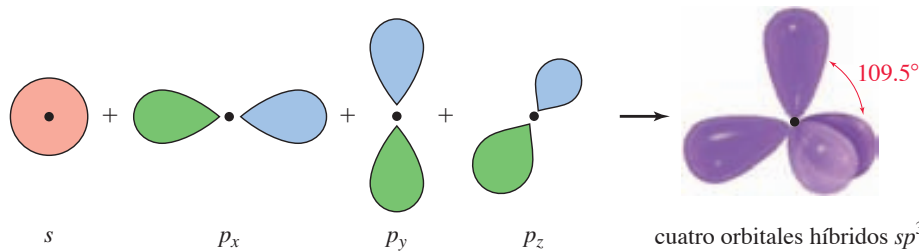
Número de orbitales	Híbrido	Ángulo
2	sp	180°
3	sp^2	120°
4	sp^3	109.5°

2-4C Orbitales híbridos sp^3

Muchos compuestos orgánicos contienen átomos de carbono que están enlazados a otros cuatro átomos. Cuando cuatro enlaces están orientados de tal manera que estén lo más alejado posible, forman un tetraedro regular (ángulos de enlace de 109.5°), como ilustra la figura 2-15. Este arreglo **tetraédrico** puede explicarse mediante la combinación del orbital s con los tres orbitales p . Los cuatro orbitales resultantes se conocen como **orbitales híbridos sp^3** ya que están formados por un orbital s y tres orbitales p .

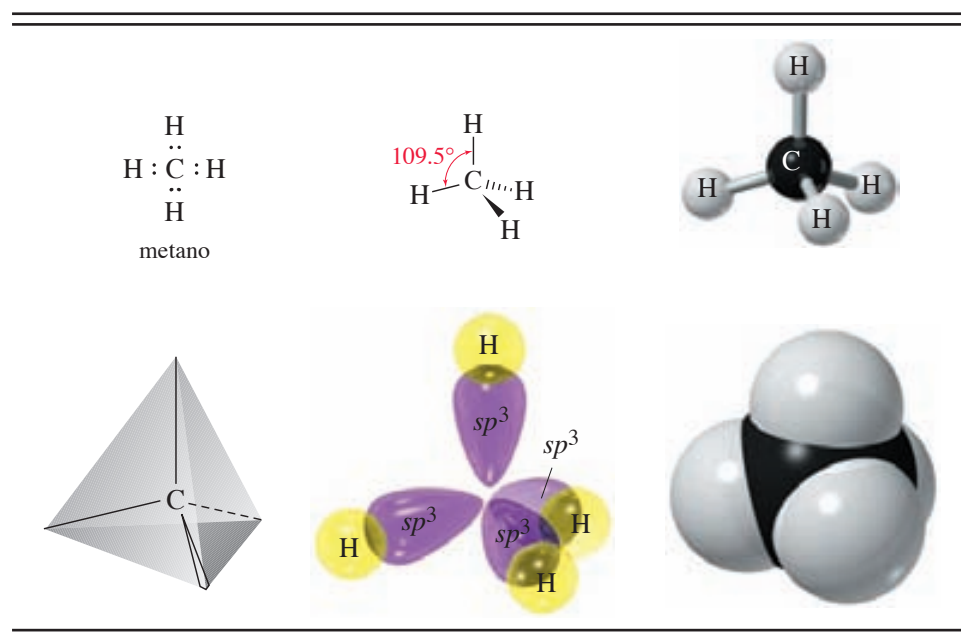
Metano (CH_4) es el ejemplo más sencillo de la hibridación sp^3 (figura 2-16). La estructura de Lewis para el metano tiene ocho electrones de valencia (cuatro del carbono y uno de cada hidrógeno) que corresponden a cuatro enlaces sencillos C—H . La geometría tetraédrica separa a estos enlaces mediante el ángulo más grande posible, 109.5° .

Los metanótrofos son bacterias o arqueas que utilizan el metano como su fuente de carbono y energía. Aquellas que viven en el aire utilizan el oxígeno para oxidar el metano a formaldehído ($\text{H}_2\text{C=O}$) y CO_2 . Aquellas que viven en sedimentos marinos anóxicos utilizan el sulfato (SO_4^{2-}) para oxidar el metano a formaldehído y CO_2 , y también reducen el sulfato a H_2S .



■ FIGURA 2-15

Geometría tetraédrica con orbitales híbridos sp^3 . La hibridación de un orbital s con los tres orbitales p da como resultado cuatro orbitales híbridos sp^3 con una geometría tetraédrica que corresponde a ángulos de enlace de 109.5° .



■ FIGURA 2-16

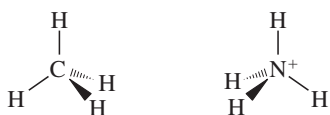
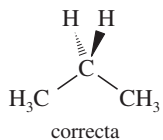
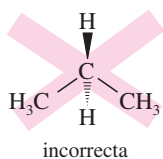
Diversas vistas del metano. El metano tiene una geometría tetraédrica; utiliza cuatro orbitales híbridos sp^3 para formar enlaces sigma con los cuatro átomos de hidrógeno.

2-5

Cómo dibujar moléculas tridimensionales

Consejo para resolver problemas

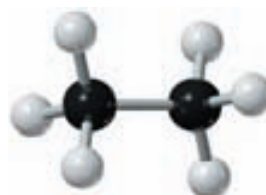
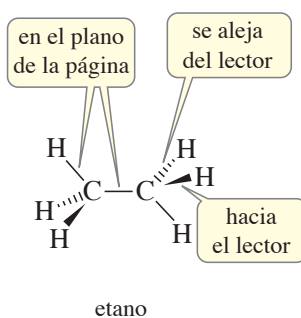
Cuando se muestren en perspectiva, no dibuje otro enlace entre los dos enlaces que se encuentran en el plano del papel. Tales dibujos presentan una forma incorrecta.



Las figuras 2-15 y 2-16 son más difíciles de dibujar que las figuras anteriores, ya que representan objetos tridimensionales en una pieza de papel bidimensional. El orbital p_z debe lucir como si apuntara hacia dentro y hacia fuera de la hoja, y el tetraedro debe parecer tridimensional. Estos dibujos utilizan la perspectiva y la imaginación de quien las observa para añadir la tercera dimensión.

Emplear la perspectiva es difícil cuando una molécula es grande y complicada. En química orgánica se ha desarrollado una notación abreviada para simplificar los dibujos tridimensionales. Las líneas punteadas indican enlaces que van hacia atrás, alejándose del lector. Las líneas en forma de cuña representan enlaces que van hacia fuera, en dirección del lector. Las líneas rectas son enlaces en el plano de la página. Las líneas punteadas y las cuñas muestran la perspectiva en el segundo dibujo del metano correspondiente a la figura 2-16.

La estructura tridimensional del etano, C_2H_6 , tiene la forma de dos tetraedros unidos. Cada átomo de carbono tiene una hibridación sp^3 con cuatro enlaces sigma, formados por los cuatro orbitales híbridos sp^3 . Las líneas punteadas representan enlaces que se alejan del observador, las cuñas representan enlaces que salen hacia el observador, y otras líneas de enlace están en el plano de la página. Todos los ángulos de enlace se aproximan a 109.5° .



PROBLEMA 2-1

- Utilice sus modelos moleculares para formar el etano y compare el modelo con las estructuras anteriores.
- Haga un modelo del propano (C_3H_8) y dibuje este modelo con líneas punteadas y cuñas para representar los enlaces que van hacia atrás y hacia delante.

2-6

Reglas generales de hibridación y geometría

En este punto podemos considerar algunas reglas generales para determinar la hibridación de los orbitales y los ángulos de enlace de los átomos en moléculas orgánicas. Después de establecer estas reglas, resolveremos algunos problemas para mostrar su uso.

Regla 1: Tanto los electrones de enlace sigma como los pares de electrones no enlazados pueden ocupar orbitales híbridos. El número de orbitales híbridos de un átomo se calcula sumando el número de enlaces sigma y el número de pares de electrones no enlazados en ese átomo.

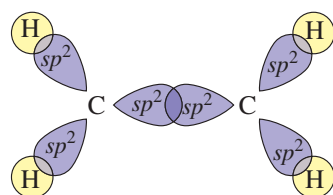
Debido a que el primer enlace con otro átomo siempre es un enlace sigma, el número de orbitales híbridos puede calcularse sumando los pares de electrones no enlazados con el número de átomos enlazados al átomo central.

Regla 2: Utilice la hibridación y la geometría que den la separación más amplia posible del número calculado de enlaces y pares de electrones no enlazados.

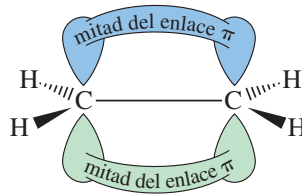
Resumen de hibridación y geometría			
Orbitales híbridos	Hibridación	Geometría	Ángulos de enlace aproximados
2	$s + p = sp$	lineal	180°
3	$s + p + p = sp^2$	trigonal	120°
4	$s + p + p + p = sp^3$	tetraédrica	109.5°

El número de orbitales híbridos obtenido es igual al número de orbitales atómicos combinados. Los pares de electrones no enlazados ocupan más espacio que los pares de electrones de enlace; por lo tanto, reducen los ángulos de enlace.

Regla 3: Si dos o tres pares de electrones forman un enlace múltiple entre dos átomos, el primer enlace es un enlace sigma formado por un orbital híbrido. El segundo es uno de tipo pi, el cual consiste en dos lóbulos que se ubican arriba y abajo del enlace sigma, formado por dos orbitales p no hibridados (vea la estructura del etileno en la figura 2-17). El tercer enlace de un enlace triple es otro enlace pi, perpendicular al primer enlace pi (vea la figura 2-18).



estructura de enlace σ
(visto por arriba del plano)



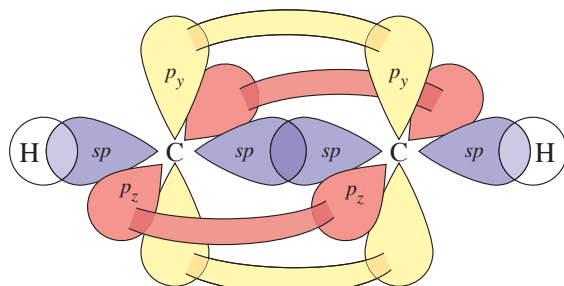
enlace π
(visto desde un costado del plano)



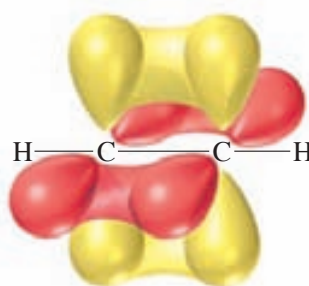
etileno

■ FIGURA 2-17

Geometría plana del etileno. Los átomos de carbono del etileno tienen hibridación sp^2 y ángulos de enlace trigonales de aproximadamente 120° . Todos los átomos de carbono e hidrógeno se encuentran en el mismo plano.



acetileno



acetileno

■ FIGURA 2-18

Geometría lineal del acetileno. Los átomos de carbono del acetileno tienen hibridación sp y ángulos de enlace lineales (180°). El enlace triple contiene un enlace sigma y dos enlaces pi perpendiculares.

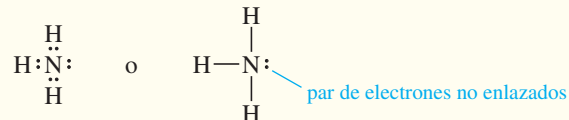
Los problemas resueltos 2-4 a 2-8 muestran cómo utilizar estas reglas para predecir la hibridación y los ángulos de enlace de compuestos orgánicos.

PROBLEMA RESUELTO 2-4

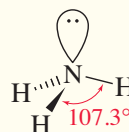
Prediga la hibridación del átomo de nitrógeno en el amoníaco, NH_3 . Dibuje la estructura tridimensional del amoníaco y prediga los ángulos de enlace.

SOLUCIÓN

La hibridación depende del número de enlaces sigma más los pares de electrones no enlazados. Una estructura de Lewis nos da esta información.



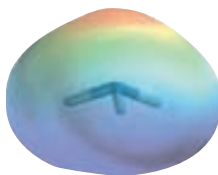
En esta estructura hay tres enlaces sigma y un par de electrones no enlazados. Se necesitan cuatro orbitales híbridos lo que implica una hibridación sp^3 , una geometría tetraédrica alrededor del átomo de nitrógeno y ángulos de enlace de aproximadamente 109.5° . La estructura resultante es muy parecida a la del metano, excepto que uno de los orbitales híbridos sp^3 está ocupado por un par de electrones no enlazados.



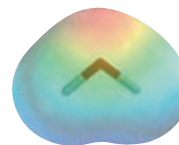
Los ángulos de enlace del amoníaco (107.3°) son ligeramente menores que el ángulo tetraédrico ideal, 109.5° . Los electrones no enlazados son más difusos que un par de electrones de enlace y ocupan más espacio. El par de electrones no enlazados repele a los electrones de los enlaces N—H y comprime el ángulo de enlace.

PROBLEMA 2-2

- Prediga la hibridación del átomo de oxígeno en el agua, H_2O . Dibuje su estructura tridimensional y explique por qué su ángulo de enlace es de 104.5° .
- Los mapas de potencial electrostático del amoníaco y el agua aparecen abajo. La estructura del amoníaco aparece dentro de su MPE. Observe cómo el par de electrones no enlazados crea una región de alto potencial electrónico (rojo), y los átomos de hidrógeno están en regiones de bajo potencial electrónico (azul). Muestre cómo corresponde la estructura tridimensional del agua a su MPE.



NH_3



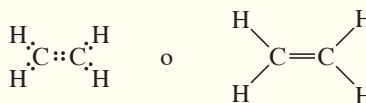
H_2O

PROBLEMA RESUELTO 2-5

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace del etileno (C_2H_4).

SOLUCIÓN

La estructura de Lewis para el etileno es



Cada átomo de carbono tiene un octeto y hay un enlace doble entre los átomos de carbono. Cada carbono está enlazado a otros tres átomos (tres enlaces sigma), y no hay pares de electrones no enlazados. Los átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y los ángulos de enlace son trigonales: aproximadamente 120° . El enlace doble está compuesto por un enlace sigma, formado por el traslape de dos orbitales híbridos sp^2 , más un enlace pi, formado por el traslape de los orbitales p no híbridos que le sobran a los átomos de carbono. Debido a que el enlace pi requiere una alineación paralela de sus dos orbitales p , la molécula del etileno debe ser plana (figura 2-17).

PROBLEMA 2-3

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace de los átomos centrales de

(a) 2-buteno, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$

(b) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{NH}$

PROBLEMA RESUELTO 2-6

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace de los átomos de carbono en el acetileno, C_2H_2 .

SOLUCIÓN

La estructura de Lewis para el acetileno es



Los dos átomos de carbono tienen octetos, pero cada carbono está enlazado exactamente a otros dos átomos, por lo que necesita dos enlaces sigma. No hay pares de electrones no enlazados. Cada átomo de carbono tiene una hibridación sp y es lineal (ángulos de enlace de 180°). Los orbitales híbridos sp se generan a partir del orbital s y el orbital p_x (el orbital p dirigido a lo largo de la línea de unión de los núcleos). Los orbitales p_y y p_z no están hibridados.

El **enlace triple** está compuesto por un enlace sigma, formado por el traslape de orbitales sp híbridos, más dos enlaces pi. Uno de los enlaces pi resulta del traslape de dos orbitales p_y , y el otro del traslape de dos orbitales p_z (figura 2-18).

PROBLEMA 2-4

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace para los átomos de carbono y nitrógeno del acetonitrilo ($\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}:$).

Consejo para resolver problemas

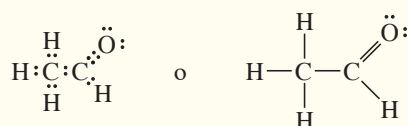
Comience con una estructura de Lewis válida y utilice orbitales híbridos para los enlaces sigma y los pares de electrones no enlazados. Utilice enlaces pi entre los orbitales p no hibridados para el segundo y tercer enlaces, en el caso de enlaces dobles y triples.

PROBLEMA RESUELTO 2-7

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace de los átomos de carbono y oxígeno en el acetaldehído (CH_3CHO).

SOLUCIÓN

La estructura de Lewis para el acetaldehído es



El átomo de oxígeno y los dos átomos de carbono tienen octetos. El átomo de carbono en el CH_3 tiene enlaces sigma con cuatro átomos por lo que tiene una hibridación sp^3 (y tetraédrica). El átomo de carbono en el $\text{C}=\text{O}$ está enlazado a tres átomos (no hay pares de electrones no enlazados), por lo que su hibridación es sp^2 y sus ángulos de enlace son de aproximadamente 120° .

Es probable que el átomo de oxígeno tenga una hibridación sp^2 , ya que está enlazado a un átomo (carbono) y tiene dos pares de electrones no enlazados, lo que requiere un total de tres orbitales híbridos. Sin embargo, de manera experimental no podemos medir los ángulos de los pares de electrones no enlazados del oxígeno, por lo que es imposible confirmar si el átomo de oxígeno realmente tiene una hibridación sp^2 .

El enlace doble entre el carbono y el oxígeno luce exactamente como el enlace doble del etileno. Hay un enlace sigma formado por el traslape de orbitales híbridos sp^2 y un enlace pi formado por el traslape de orbitales p no hibridados del carbono y el oxígeno (figura 2-19).

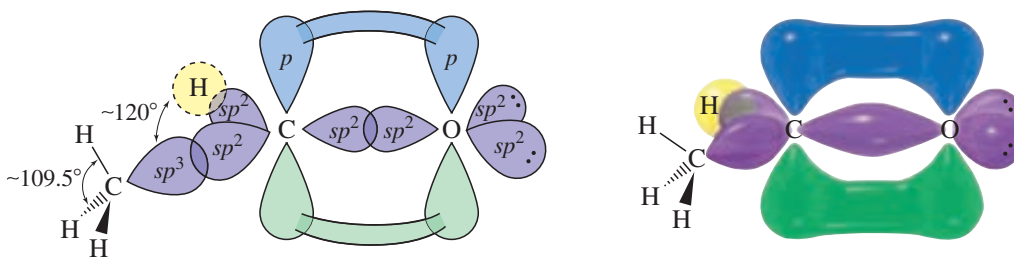


FIGURA 2-19

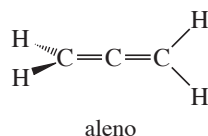
Estructura del acetaldehído. El carbono del CH_3 en el acetaldehído tiene una hibridación sp^3 con ángulos de enlace tetraédricos de aproximadamente 109.5° . El carbono del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) tiene una hibridación sp^2 con ángulos de enlace de aproximadamente 120° . Es probable que el átomo de oxígeno tenga una hibridación sp^2 , pero no podemos medir ningún ángulo de enlace para verificar esta predicción.

PROBLEMA 2-5

1. Dibuje una estructura de Lewis para cada compuesto.
 2. Marque la hibridación, geometría y ángulos de enlace alrededor de cada átomo que no sea de hidrógeno.
 3. Haga una representación tridimensional (utilizando cuñas y líneas punteadas) de la estructura.
- | | | |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| (a) CO_2 | (b) CH_3OCH_3 | (c) $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+$ |
| (d) CH_3COOH | (e) CH_3CCH | (f) $\text{CH}_3\text{CHNCH}_3$ |
| (g) H_2CCO | | |

PROBLEMA 2-6

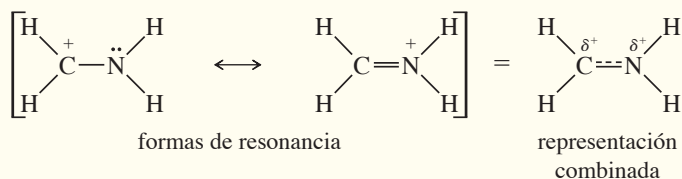
El aleno, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$, tiene la estructura que aparece abajo. Explique por qué los enlaces del aleno requieren dos grupos $=\text{CH}_2$ en sus extremos para estar en ángulos rectos uno respecto del otro.

**PROBLEMA RESUELTO 2-8**

En las secciones 1-7 y 1-9 consideramos la estructura electrónica del $[\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$. Prediga su hibridación, geometría y ángulos de enlace.

SOLUCIÓN

Éste es un problema capcioso. Este ion tiene dos formas de resonancia importantes:

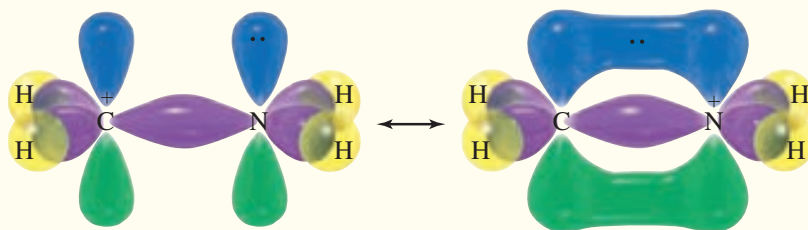


Cuando se involucra la resonancia, las distintas formas de resonancia pueden sugerir diferentes hibridaciones y ángulos de enlace. Sin embargo, sólo los electrones pueden estar deslocalizados. La molécula puede tener sólo un conjunto de ángulos de enlace, el cual debe ser compatible con todas las formas de resonancia importantes.

Si observamos cualquiera de las formas de resonancia del $[\text{CH}_2\text{NH}_2]^+$, predeciríamos una hibridación sp^2 (ángulos de enlace de 120°) para el átomo de carbono; sin embargo, la primera forma de resonancia sugiere una hibridación sp^3 para el nitrógeno (ángulos de enlace de 109°), y la segunda sugiere una hibridación sp^2 (ángulos de enlace de 120°). ¿Cuál es correcta?

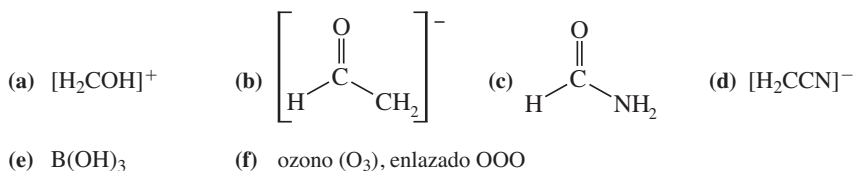
Los experimentos muestran que los ángulos de enlace tanto del carbono como del nitrógeno son de aproximadamente 120° , lo que implica una hibridación sp^2 . El nitrógeno no puede tener una hibridación sp^3 debido a que debe haber un orbital p no hibridado disponible para formar el enlace π de la segunda forma de resonancia. En la primera forma de resonancia dibujamos el par de electrones no enlazados residiendo en este orbital p no hibridado.

En general, las estructuras estabilizadas por resonancia tienen ángulos de enlace adecuados para el mayor número de enlaces π necesarios para cada átomo, es decir, con orbitales p no hibridados disponibles para todos los enlaces π de cualquier forma de resonancia importante.



PROBLEMA 2-7

1. Dibuje las formas de resonancia importantes de cada compuesto.
2. Marque la hibridación y los ángulos de enlace alrededor de cada átomo distinto al hidrógeno.
3. Utilice un dibujo tridimensional que muestre en dónde están ubicados los electrones en cada forma de resonancia.



Consejo para resolver problemas

Para predecir la hibridación y geometría de un átomo en un híbrido de resonancia, considere la forma de resonancia con más enlaces pi hacia ese átomo. Un átomo involucrado en resonancia por lo general no tendrá una hibridación sp^3 ya que necesita al menos un orbital p no hibridado para un traslape de enlaces pi.

Algunos enlaces rotan fácilmente, pero otros no. Cuando vemos una estructura, debemos reconocer cuáles enlaces rotan y cuáles no. Si un enlace rota con facilidad, cada molécula puede rotar a través de diferentes arreglos angulares de átomos. Sin embargo, si un enlace no puede hacerlo, distintos arreglos angulares pueden implicar compuestos diferentes (isómeros) con propiedades diferentes.

2-7A Rotación de enlaces sencillos

En el caso del etano ($\text{CH}_3\text{—CH}_3$) ambos átomos de carbono tienen una hibridación sp^3 y son tetraédricos. El etano luce como dos moléculas de metano a las que les han arrancado un hidrógeno (para formar un grupo metilo) y que están unidas por el traslape de sus orbitales sp^3 (figura 2-20).

Podemos dibujar muchas estructuras para el etano, las cuales difieren únicamente en cómo ha girado un grupo metilo con respecto al otro. Tales estructuras, que sólo difieren en las rotaciones alrededor de un enlace sencillo, se conocen como *conformaciones*. Dos del número infinito de conformaciones del etano aparecen en la figura 2-20. Construya un modelo molecular del etano y gírelo para formar estas dos conformaciones.

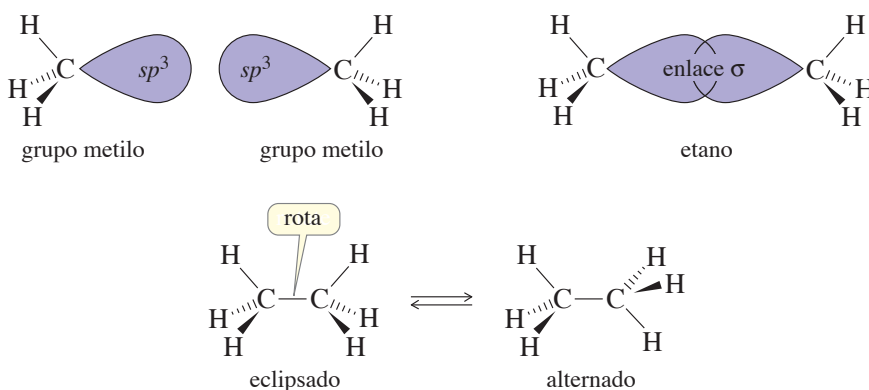
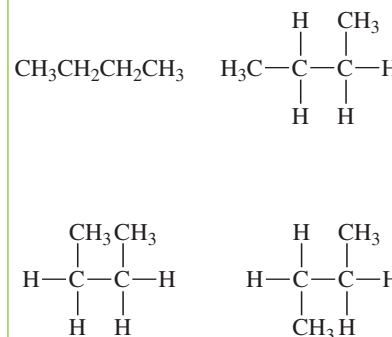
¿Cuál de estas estructuras del etano es la “correcta”? ¿Sólo hay dos grupos metilo alineados de tal forma que sus enlaces C—H sean paralelos (*eclipsados*), o *alternados*, como en el dibujo de la derecha? La respuesta es que ambas estructuras, y todas las estructuras intermedias posibles, son estructuras correctas del etano, y una molécula real de etano rota a través de todas estas conformaciones. Los dos átomos de carbono se enlazan mediante el traslape de sus orbitales sp^3 y forman un enlace sigma a lo largo de la línea entre los carbonos. La magnitud de este traslape $sp^3 - sp^3$ permanece casi igual durante la rotación, ya que el enlace sigma es cilíndricamente simétrico alrededor de la línea que une a los núcleos de carbono. Sin importar cómo gire uno de los grupos metilo, su orbital sp^3 se traslapa con el orbital sp^3 del otro átomo de carbono.

2-7

Rotación de enlaces

Consejo para resolver problemas

Los dibujos que sólo difieren por las rotaciones de enlaces sencillos generalmente representan al mismo compuesto. Por ejemplo, los siguientes dibujos representan al *n*-butano:

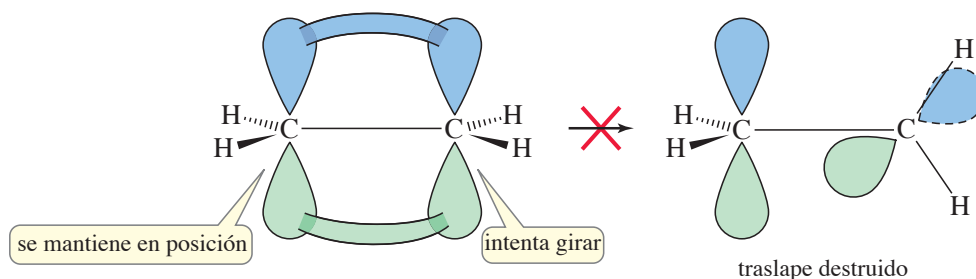


■ FIGURA 2-20

Rotación de enlaces sencillos. El etano está formado por dos grupos metilo, enlazados por el traslape de sus orbitales híbridos sp^3 . Estos grupos metilo pueden rotar uno con respecto al otro.

2-7B Rigidez de los enlaces dobles

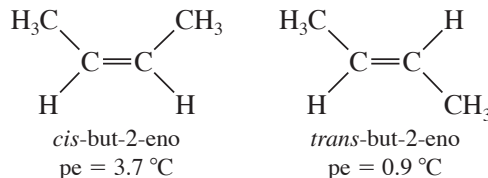
No todos los enlaces permiten una rotación libre; por ejemplo, el etileno es muy rígido. En este caso, el enlace doble entre los dos grupos CH_2 consiste en un enlace sigma y un enlace pi. Cuando giramos uno de los dos grupos CH_2 , el enlace sigma no se ve afectado, pero el enlace pi pierde su traslape. Los dos orbitales p no pueden traslaparse cuando los dos extremos de la molécula forman ángulos rectos, y el enlace pi en efecto se rompe en esta geometría.



Podemos hacer la siguiente generalización:

La rotación alrededor de los enlaces sencillos está permitida, pero los enlaces dobles son rígidos y no pueden girar.

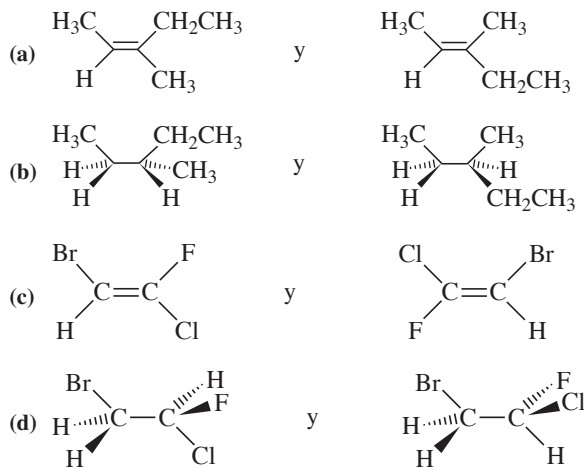
Como los enlaces dobles son rígidos, podemos separar y aislar compuestos que sólo difieren en cómo están acomodados sus sustituyentes en un enlace doble. Por ejemplo, el enlace doble del but-2-eno ($\text{CH}_3\text{—CH=CH—CH}_3$) evita que roten los dos extremos de la molécula. Hay dos compuestos diferentes posibles, y tienen propiedades físicas distintas:



La molécula con los grupos metilo del mismo lado del enlace doble se llama *cis*-but-2-eno, y la que tiene los grupos metilo en lados opuestos se llama *trans*-but-2-eno. En la sección 2-8B explicaremos este tipo de moléculas.

PROBLEMA 2-8

Para cada par de estructuras determine si representan compuestos distintos o un mismo compuesto.



PROBLEMA 2-9

Se conocen dos compuestos con la fórmula $\text{CH}_3\text{—CH=N—CH}_3$.

- Dibuje una estructura de Lewis para esta molécula y marque la hibridación de cada átomo de carbono y nitrógeno.
- ¿Cuáles son los dos compuestos que tienen esta fórmula?
- Explique por qué sólo se conoce un compuesto con la fórmula $(\text{CH}_3)_2\text{CNCH}_3$.

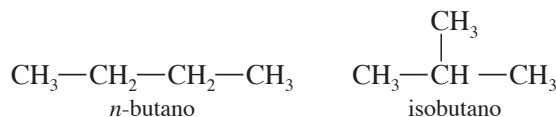
Los **isómeros** son compuestos distintos con la misma fórmula molecular. Existen diversos tipos de isomería en los compuestos orgánicos, y los abordaremos con detalle en el capítulo 5 (Estereoquímica). Por el momento debemos reconocer las dos grandes clases de isómeros: isómeros constitucionales y estereoisómeros.

2-8

Isomería

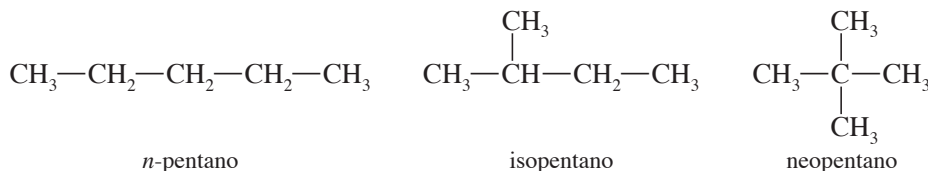
2-8A Isomería constitucional

Los **isómeros constitucionales** (o **isómeros estructurales**) son isómeros que difieren en su secuencia de enlace; es decir, sus átomos están conectados de manera distinta. Utilicemos el butano como ejemplo. Si se le pidiera dibujar una fórmula estructural para el C_4H_{10} , cualquiera de las siguientes estructuras sería correcta:



Estos dos compuestos son isómeros porque tienen la misma fórmula molecular. Son isómeros constitucionales debido a que sus átomos están conectados de forma distinta. El primer compuesto (*n*-butano por butano “normal”) tiene sus átomos de carbono en una cadena recta de cuatro carbonos de largo. El segundo compuesto (“isobutano” por “isómero del butano”) tiene una estructura ramificada con una cadena más larga de tres átomos de carbono y una cadena lateral metilo.

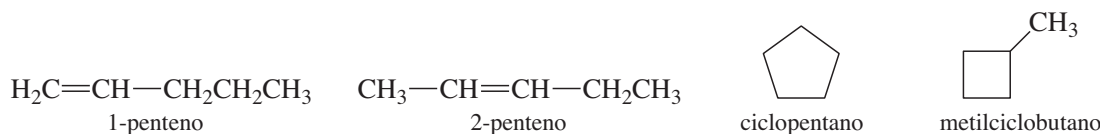
Hay tres isómeros constitucionales del pentano (C_5H_{12}), cuyos nombres comunes son *n*-pentano, isopentano y neopentano. El número de isómeros aumenta rápidamente conforme aumenta el número de átomos de carbono.



Los isómeros constitucionales pueden diferir de maneras distintas a la ramificación de sus cadenas de carbono. Pueden diferir en la posición de un enlace doble o de otro grupo, o por tener un anillo o alguna otra característica. Observe cómo los siguientes isómeros constitucionales difieren en la forma en que los átomos están enlazados con otros átomos. (Verifique el número de hidrógenos enlazados a cada carbono). Sin embargo, estos compuestos no son isómeros de los pentanos que acabamos de mostrar, ya que éstos tienen una fórmula molecular distinta (C_5H_{10}).

Consejo para resolver problemas

Los isómeros constitucionales (isómeros estructurales) difieren en el orden en el que sus átomos están enlazados.



Consejo para resolver problemas

Los estereoisómeros son compuestos distintos que sólo difieren en la forma en que sus átomos se orientan en el espacio.

Consejo para resolver problemas

Grupos iguales en el mismo lado del enlace doble: *cis*. Grupos iguales en lados opuestos del enlace doble: *trans*.

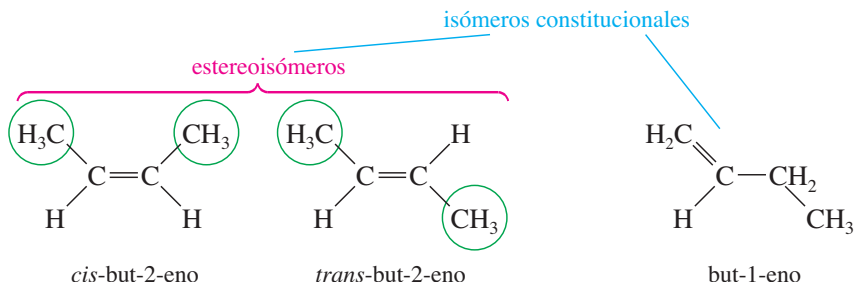
Los estereoisómeros pueden tener distintos efectos terapéuticos. La quinina, un producto natural aislado de la corteza del árbol de la quina, fue el primer compuesto eficaz contra la malaria. La quinidina, un estereoisómero de la quinina, se utiliza para tratar la arritmia.

Consejo para resolver problemas

Grupos idénticos en uno de los carbonos con enlaces dobles no implican isomería *cis-trans*.

2-8B Estereoisómeros

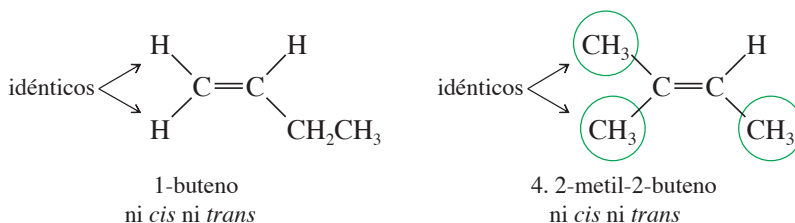
Los **estereoisómeros** son isómeros que sólo difieren en cómo se orientan sus átomos en el espacio. Sin embargo, sus átomos están enlazados en el mismo orden. Por ejemplo, el *cis*- y el *trans*-but-2-eno tienen las mismas conexiones de enlace, por lo que no son isómeros constitucionales. Son estereoisómeros porque sólo difieren en la orientación espacial de los grupos unidos al enlace doble. El isómero *cis* tiene los dos grupos metilo del mismo lado del enlace doble, y el isómero *trans* los tiene en lados opuestos. Por el contrario, el but-1-eno es un isómero constitucional del *cis*- y *trans*-but-2-eno.



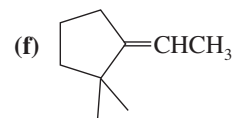
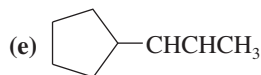
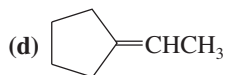
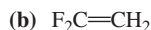
Los isómeros *cis* y *trans* sólo son un tipo de isomería. El estudio de la estructura y química de los estereoisómeros se conoce como **estereoquímica**. Durante nuestro estudio de la química orgánica nos encontraremos con la estereoquímica, y el capítulo 5 está dedicado por completo a este campo.

Los **isómeros *cis-trans*** también se conocen como **isómeros geométricos**, ya que difieren en la geometría de los grupos de un enlace doble. El isómero *cis* siempre es el que tiene los grupos iguales del mismo lado del enlace doble, y el isómero *trans* tiene los grupos iguales en lados opuestos del enlace doble.

Para tener isomería *cis-trans*, debe haber dos grupos *distintos* en cada extremo del enlace doble. Por ejemplo, el 1-buteno tiene dos hidrógenos idénticos en un extremo del enlace doble. Si invertimos sus posiciones, no obtenemos compuestos diferentes. De igual manera, el 2-metil-2-buteno tiene dos grupos metilo idénticos en uno de los extremos del enlace doble. Si invertimos los grupos metilo, no obtenemos compuestos distintos. Estos compuestos no pueden presentar isomería *cis-trans*.

**PROBLEMA 2-10**

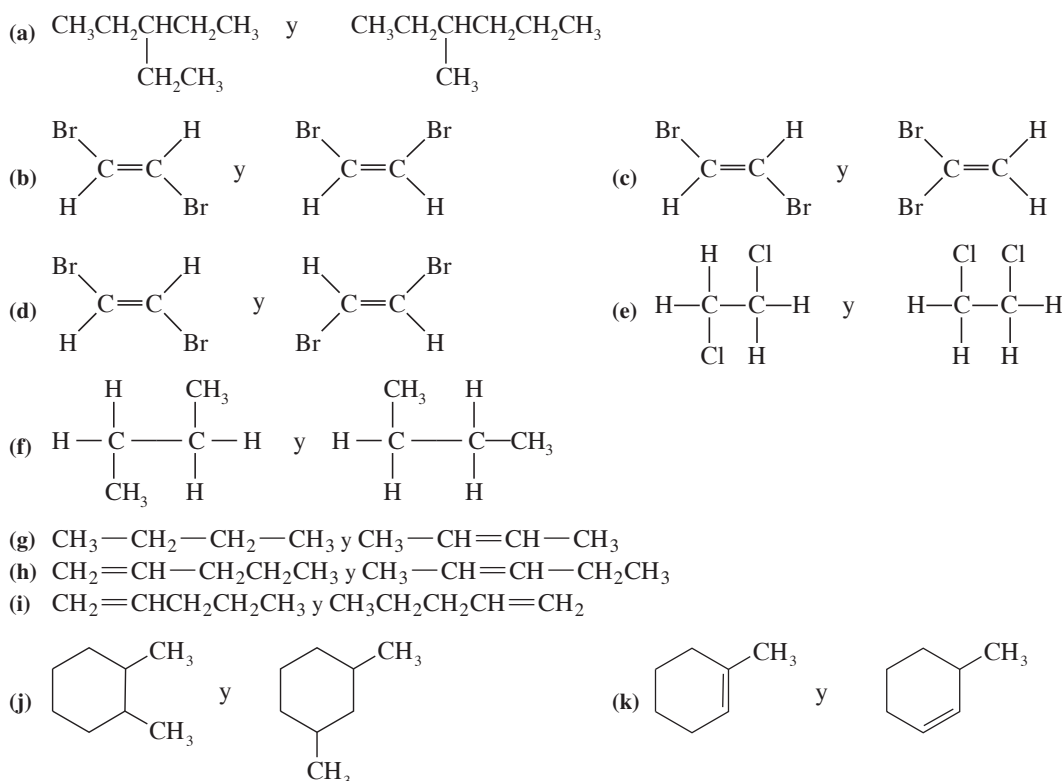
¿Cuáles de los siguientes compuestos presentan isomería *cis-trans*? Dibuje los isómeros *cis* y *trans* de aquellos que la presenten.

**PROBLEMA 2-11**

Dé la relación entre los siguientes pares de estructuras. Las posibles relaciones son

mismo compuesto
isómeros cis-trans

isómeros constitucionales (isómeros estructurales)
no son isómeros (fórmula molecular distinta)



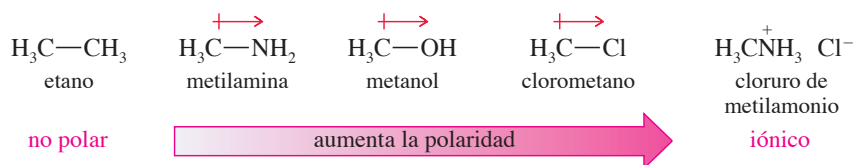
En la sección 1-6 estudiamos el concepto de enlaces covalentes polares entre átomos con electronegatividades distintas. Ahora estamos listos para combinar este concepto con la geometría molecular para estudiar la polaridad de moléculas completas.

2-9

Polaridad de enlaces y moléculas

2-9A Momentos dipolares de enlace

Las polaridades de enlace pueden variar de covalentes no polares a covalentes polares o a totalmente iónicos. En los siguientes ejemplos el etano tiene un enlace covalente no polar C—C. La metilamina, el metanol y el clorometano tienen enlaces covalentes crecientes en polaridad (C—N, C—O y C—Cl). El cloruro de metilamonio ($\text{CH}_3\text{NH}_3^+ \text{Cl}^-$) tiene un enlace iónico entre el ion metilamonio y el ion cloruro.



La polaridad de un enlace individual se mide como su **momento dipolar de enlace**, μ , definido como

$$\mu = \delta \times d$$

donde δ es la cantidad de carga en cualquier extremo del dipolo y d es la distancia entre las cargas.

Los momentos dipolares se expresan en unidades de **debye (D)**, donde 1 debye = 3.34×10^{-30} culombios metros. Si un protón y un electrón (carga 1.60×10^{-19} culombios) estuvieran a 1 Å de distancia (10^{-10} metros), el momento dipolar sería

$$\mu = (1.60 \times 10^{-19} \text{ culombios}) \times (10^{-10} \text{ metros}) = 1.60 \times 10^{-29} \text{ culombios metros}$$

Expresado en debyes,

$$\mu = \frac{1.60 \times 10^{-29} \text{ C} \cdot \text{m}}{3.34 \times 10^{-30} \text{ C} \cdot \text{m/D}} = 4.8 \text{ D}$$

Una sencilla regla de oro, con unidades comunes, es que

$$\mu \text{ (en debyes)} = 4.8 \times \delta \text{ (carga del electrón)} \times \delta \text{ (en angstroms)}$$

Los momentos dipolares se miden experimentalmente y pueden utilizarse para calcular más información, como longitudes de enlace y separaciones de carga.

Los momentos dipolares de enlace de compuestos orgánicos varían de cero en enlaces simétricos, hasta aproximadamente 3.6 D para el enlace triple, fuertemente polar $\text{C}\equiv\text{N}$: La tabla 2-1 presenta momentos dipolares típicos para algunos de los enlaces comunes de moléculas orgánicas. Recuerde que el extremo positivo de la flecha con cruz corresponde al extremo menos electronegativo (carga parcial positiva) del dipolo.

TABLA 2-1

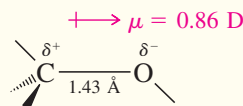
Momentos dipolares (Debye) de algunos enlaces covalentes comunes

Enlace	Momento dipolar, μ	Enlace	Momento dipolar, μ
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{N}$	0.22 D	$\text{H}\overset{+}{\text{---}}\text{C}$	0.3 D
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{O}$	0.86 D	$\text{H}\overset{+}{\text{---}}\text{N}$	1.31 D
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{F}$	1.51 D	$\text{H}\overset{+}{\text{---}}\text{O}$	1.53 D
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{Cl}$	1.56 D	$\text{C}\overset{+}{=}\text{O}$	2.4 D
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{Br}$	1.48 D	$\text{C}\overset{+}{\equiv}\text{N}$	3.6 D
$\text{C}\overset{+}{\text{---}}\text{I}$	1.29 D		

PROBLEMA RESUELTO 2-9

Calcule la cantidad de separación de carga para un enlace típico sencillo $\text{C}\text{---}\text{O}$ con una longitud de enlace de 1.43 Å y un momento dipolar de 0.86 D.

SOLUCIÓN



Si utilizamos la fórmula del momento dipolar, tenemos

$$0.86 \text{ D} = 4.8 \times \delta \times 1.43 \text{ Å}$$

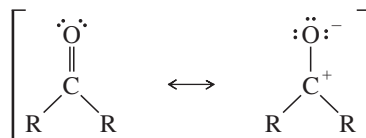
$$\delta = 0.125 e$$

La cantidad δ de separación de carga es de aproximadamente 0.125 veces la carga del electrón, por lo que el átomo de carbono tiene aproximadamente un octavo de carga positiva, y el átomo de oxígeno tiene aproximadamente un octavo de carga negativa.

PROBLEMA 2-12

El enlace doble $\text{C}=\text{O}$ tiene un momento dipolar de aproximadamente 2.4 D y una longitud de enlace de casi 1.23 Å.

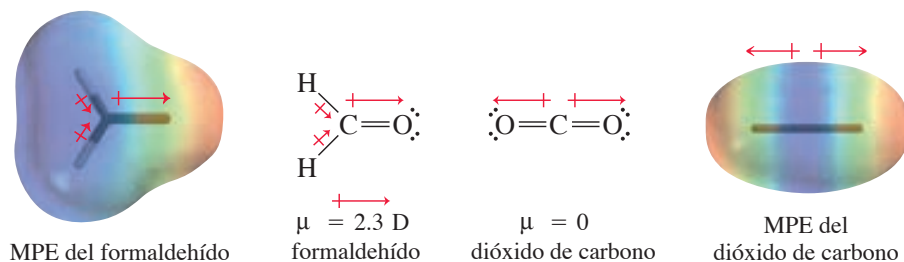
- Calcule la cantidad de separación de carga en este enlace.
- Utilice esta información para evaluar la importancia relativa de las dos siguientes contribuyentes de resonancia:



2-9B Momentos dipolares moleculares

Un **momento dipolar molecular** es el momento dipolar de la molécula considerada como un todo. Es un buen indicador de la polaridad total de la molécula. Los momentos dipolares moleculares pueden medirse directamente, a diferencia de los momentos dipolares de enlace, los cuales deben estimarse comparando varios componentes. El valor del momento dipolar molecular es igual a la suma *vectorial* de los momentos dipolares de enlace individuales. Esta suma vectorial refleja tanto la magnitud como la dirección de cada momento dipolar de enlace individual.

Por ejemplo, el formaldehído tiene un enlace $\text{C}=\text{O}$ fuertemente polar, y el dióxido de carbono tiene dos. Podríamos esperar que el CO_2 tuviera un momento dipolar más grande, pero su momento dipolar en realidad es cero. La simetría de la molécula de dióxido de carbono explica este sorprendente resultado. Las estructuras del formaldehído y del dióxido de carbono se muestran abajo, junto con sus mapas de potencial electrostático. Estos mapas de potencial electrostático muestran los momentos dipolares de enlace, con rojo en los extremos negativos y azul en los extremos positivos de los dipolos. En el caso del dióxido de carbono, los momentos dipolares de enlace están orientados en direcciones opuestas, por lo que se cancelan entre sí.

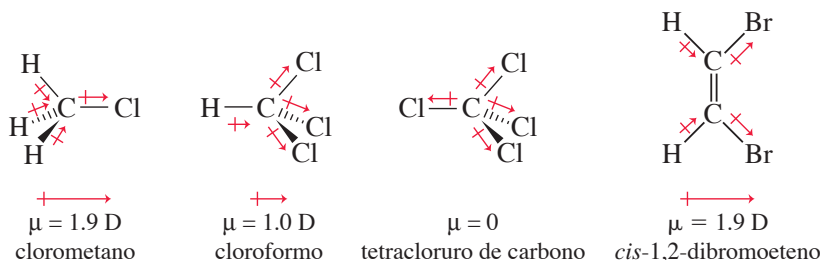


La figura 2-21 muestra algunos ejemplos de momentos dipolares moleculares. Observe que el momento dipolar de los enlaces $\text{C}-\text{H}$ es pequeño, por lo que frecuentemente tratamos a los enlaces $\text{C}-\text{H}$ casi como no polares. Observe también que la simetría tetraédrica del CCl_4 posiciona a los cuatro momentos dipolares $\text{C}-\text{Cl}$ en direcciones tales que se cancelan. Una cancelación parcial del momento dipolar de enlace explica por qué el CHCl_3 , con tres enlaces $\text{C}-\text{Cl}$ tiene un momento dipolar molecular más pequeño que el CH_3Cl , con sólo uno.

Los pares de electrones no enlazados contribuyen a los momentos dipolares de enlaces y moléculas. Cada par de electrones no enlazados corresponde a una separación de carga, con el núcleo con una carga parcial positiva equilibrada con la carga negativa del par de electrones no enlazados. La figura 2-22 muestra cuatro moléculas con pares de electrones no enlazados y momentos dipolares grandes. Observe cómo los pares de electrones no enlazados contribuyen a momentos dipolares grandes, en especial en los enlaces $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}\equiv\text{N}$. También observe las áreas rojas de los mapas de potencial electrostático, las cuales indican un elevado potencial negativo en las regiones ricas en electrones de los pares de electrones no enlazados.

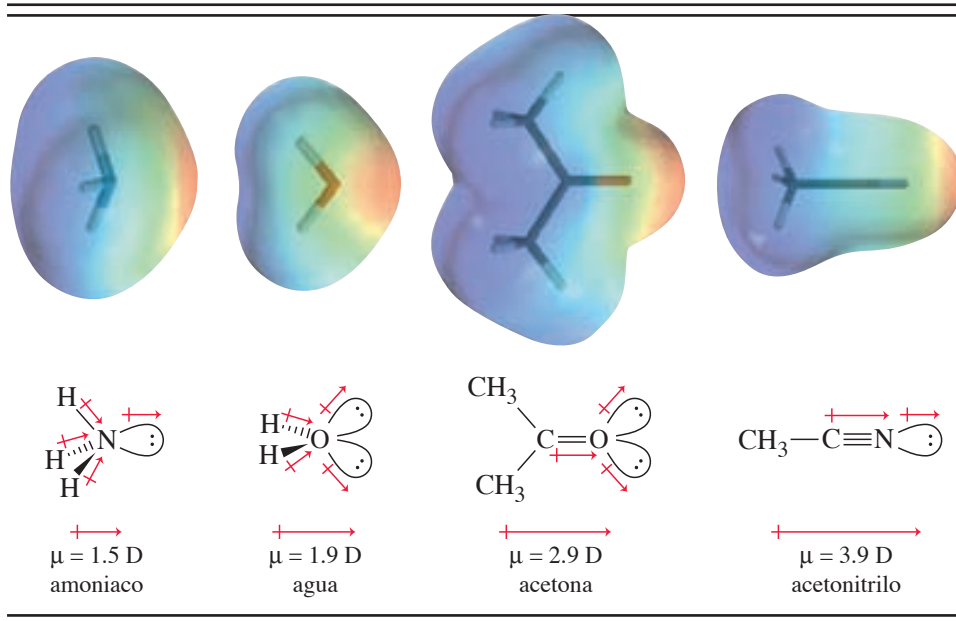
PROBLEMA 2-13

El enlace $\text{N}-\text{F}$ es más polar que el enlace $\text{N}-\text{H}$ pero el NF_3 tiene un momento dipolar *más pequeño* que el NH_3 . Explique este curioso resultado.



■ FIGURA 2-21

Momentos dipolares moleculares. Un momento dipolar molecular es la suma vectorial de los momentos dipolares de enlace individuales.

**PROBLEMA 2-14**

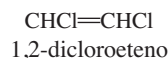
Para cada uno de los siguientes compuestos

- Dibuje la estructura de Lewis.
- Muestre cómo los momentos dipolares de enlace (y aquellos de cualesquier pares de electrones no enlazados) contribuyen al momento dipolar molecular.
- Prediga si el compuesto tiene un momento dipolar grande ($>1 \text{ D}$), pequeño o igual a cero.

(a) CH_2Cl_2	(b) CH_3F	(c) CF_4	(d) CH_3OH
(e) O_3	(f) HCN	(g) CH_3CHO	(h) $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}$
(i) $(\text{CH}_3)_3\text{N}$	(j) $\text{CH}_2=\text{CHCl}$	(k) BF_3	(l) BeCl_2
(m) NH_4^+			

PROBLEMA 2-15

Se conocen dos isómeros del 1,2-dicloroeteno. Uno tiene un momento dipolar de 2.4 D ; el otro tiene un momento dipolar igual a cero. Dibuje los dos isómeros y explique por qué uno tiene un momento dipolar de cero.



2-10

Fuerzas intermoleculares

Cuando dos moléculas se aproximan, se atraen o se repelen entre sí. Esta interacción puede describirse de manera muy sencilla en el caso de átomos (como los gases nobles) o de moléculas simples como el H_2 o Cl_2 . En general, las fuerzas son de atracción hasta que las moléculas se acercan tanto que violan sus radios de van der Waals. Cuando esto ocurre, la pequeña fuerza de atracción se convierte rápidamente en una gran fuerza de repulsión y las moléculas se “rechazan” entre sí. En el caso de moléculas orgánicas complicadas, estas fuerzas de atracción y repulsión son más difíciles de predecir. Aún así podemos describir la naturaleza de las fuerzas y podemos mostrar cómo afectan las propiedades físicas de los compuestos orgánicos.

Las atracciones entre las moléculas son muy importantes en los sólidos y líquidos. En estas fases “condensadas”, las moléculas están en contacto continuo una con otra. Los puntos de fusión, de ebullición y las solubilidades de compuestos orgánicos muestran los efectos de estas fuerzas. Hay tres tipos principales de fuerzas de atracción que ocasionan que las moléculas se asocien en sólidos y líquidos:

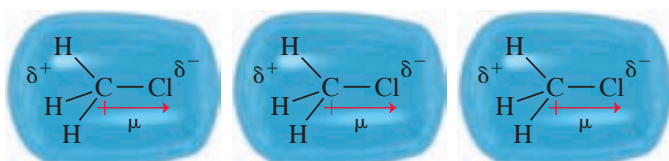
- las fuerzas dipolo-dipolo de moléculas polares;
- las fuerzas de dispersión de London que afectan a todas las moléculas; y
- los “enlaces por puente de hidrógeno” que vinculan las moléculas que tienen grupos $-\text{OH}$ o $-\text{NH}$.

2-10A Fuerzas dipolo-dipolo

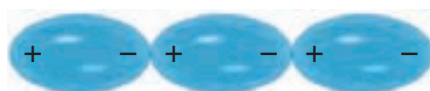
La mayoría de las moléculas tienen momentos dipolares permanentes como resultado de sus enlaces polares. Cada momento dipolar molecular tiene un extremo positivo y uno negativo. El arreglo más estable tiene el extremo positivo de un dipolo cercano al extremo negativo de otro. Cuando dos extremos negativos o dos positivos se acercan, se repelen, pero pueden girar y orientarse ellos mismos hacia el arreglo positivo-negativo más estable. Por lo tanto, las **fuerzas dipolo-dipolo**, por lo general son fuerzas intermoleculares de atracción que resultan de la atracción de extremos positivos y negativos de los momentos dipolares de moléculas polares. La figura 2-23 muestra las orientaciones de atracción y repulsión de moléculas polares, y utiliza al clorometano como ejemplo.

Las moléculas polares en su mayoría se orientan en arreglos de menor energía positivo-negativa, y la fuerza neta es de atracción. Esta atracción debe superarse cuando los líquidos se evaporan, lo que da como resultado calores de vaporización más grandes y puntos de ebullición más elevados para los compuestos fuertemente polares.

atracción (común)



simbolizado como



repulsión (poco común)



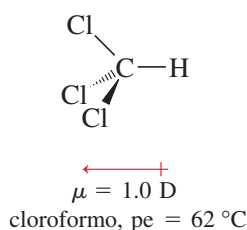
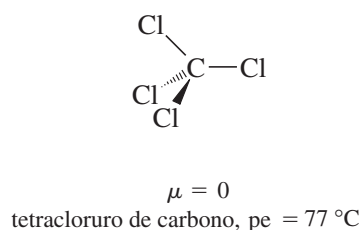
■ FIGURA 2-23

Interacciones dipolo-dipolo.

Las interacciones dipolo-dipolo son el resultado de la aproximación de dos moléculas polares. Si sus extremos positivo y negativo se acercan, la interacción es de atracción. Si dos extremos negativos o dos positivos se aproximan, la interacción es de repulsión. En el caso de un líquido o un sólido, las moléculas generalmente orientan sus extremos positivos y negativos para que estén juntos, y la fuerza neta es de atracción.

2-10B Fuerza de dispersión de London

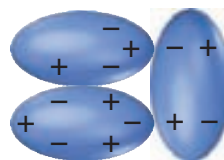
El tetracloruro de carbono (CCl_4) tiene un momento dipolar igual a cero, aunque su punto de ebullición es más elevado que el del cloroformo ($\mu = 1.0 \text{ D}$). Es evidente que debe haber algún tipo de fuerza, distinta a las fuerzas dipolo-dipolo, que mantenga unidas a las moléculas de tetracloruro de carbono.



En el caso de las moléculas no polares, como el tetracloruro de carbono, la fuerza de atracción principal es la **fuerza de dispersión de London**, una de las **fuerzas de van der Waals** (figura 2-24). La fuerza de dispersión de London surge de momentos dipolares temporales que son inducidos en una molécula por otras moléculas cercanas. Aunque el tetracloruro de carbono no tiene un momento dipolar permanente, los electrones no siempre se distribuyen de manera uniforme. Un pequeño momento dipolar temporal es inducido cuando una molécula se aproxima a otra molécula en la que los electrones están ligeramente desplazados de un arreglo simétrico. Los electrones de la molécula que se aproxima son desplazados ligeramente, de tal manera que se genera una interacción dipolo-dipolo de atracción.



dipolos temporales aleatorios cuando se separan



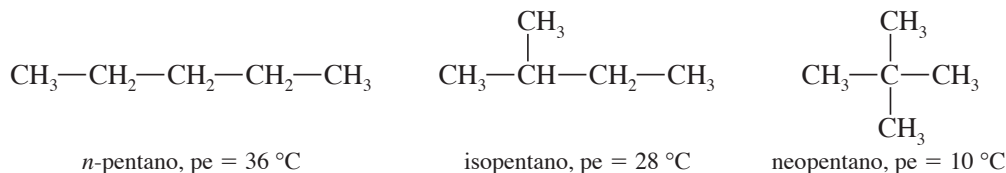
dipolos temporales correlacionados cuando entran en contacto

FIGURA 2-24

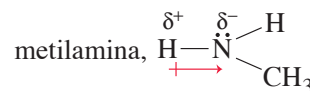
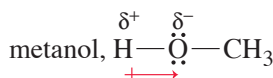
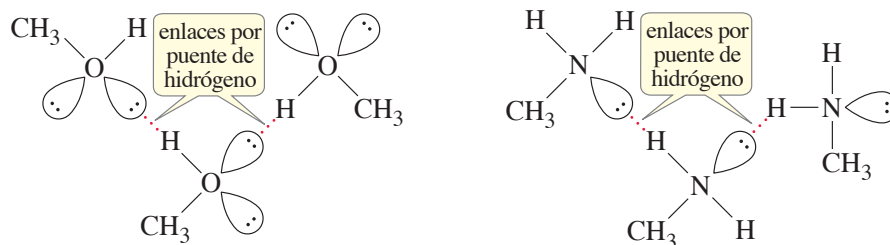
Fuerzas de dispersión de London. Estas fuerzas son el resultado de la atracción de dipolos temporales correlacionados.

Estos dipolos temporales sólo duran una fracción de segundo y cambian constantemente; sin embargo, están correlacionados por lo que la fuerza neta es de atracción. Esta fuerza de atracción depende del contacto superficial cercano de dos moléculas, por lo que es casi proporcional al área superficial molecular. El tetracloruro de carbono tiene un área superficial más grande que la del cloroformo (un átomo de cloro es mucho más grande que un átomo de hidrógeno), por lo que las atracciones de dispersión de London entre las moléculas de tetracloruro de carbono son más fuertes que las que existen entre las moléculas de cloroformo.

Podemos apreciar los efectos de las fuerzas de London en los puntos de ebullición de los hidrocarburos simples. Si comparamos los puntos de ebullición de varios isómeros, aquellos con áreas superficiales más grandes (y mayor potencial para una fuerza de atracción de London) tienen puntos de ebullición más elevados. Los puntos de ebullición de tres isómeros de C_5H_{12} aparecen aquí. El isómero de cadena larga (*n*-pentano) tiene el área superficial más grande y el punto de ebullición más elevado. Conforme aumenta la cantidad de ramificaciones en la cadena, la molécula se vuelve más esférica y su área superficial disminuye. El isómero con más ramificaciones (neopentano) tiene el área superficial más pequeña y el punto de ebullición más bajo.

**2-10C** Enlace por puente de hidrógeno

Un **enlace por puente de hidrógeno** no es un verdadero enlace, sino una atracción dipolo-dipolo particularmente fuerte. Un átomo de hidrógeno puede participar en un enlace por puente de hidrógeno si está enlazado al oxígeno, nitrógeno o flúor. Los compuestos orgánicos no tienen enlaces $H-F$ por lo que únicamente consideraremos enlaces por puente de hidrógeno a los enlaces $N-H$ y $O-H$ (figura 2-25).

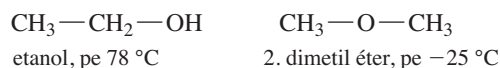
**FIGURA 2-25**

Enlaces por puente de hidrógeno. Estos enlaces son atracciones fuertes entre un átomo de hidrógeno electrofílico $O-H$ o $N-H$ y un par de electrones no enlazados.

Los enlaces O—H y N—H están fuertemente polarizados, y dejan al átomo de hidrógeno con una carga positiva parcial. El hidrógeno electrofílico tiene una gran afinidad electrónica por los electrones no enlazados y forma uniones intermoleculares con un par de electrones no enlazados de los átomos de oxígeno o nitrógeno.

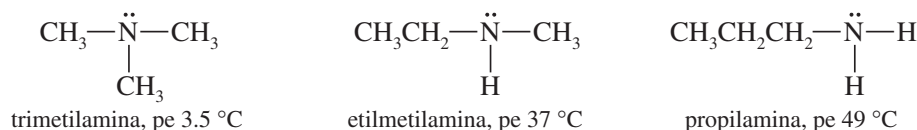
Aunque el enlace por puente de hidrógeno es una forma fuerte de atracción intermolecular, es mucho más débil que un enlace covalente normal C—H, N—H u O—H. Para romper un enlace por puente de hidrógeno se necesitan casi 20 kJ/mol (5 kcal/mol), a diferencia de los 400 kJ/mol (aproximadamente 100 kcal/mol) que se requieren para romper un enlace C—H, N—H u O—H.

El enlace por puente de hidrógeno tiene un efecto importante sobre las propiedades físicas de compuestos orgánicos, como se aprecia con los puntos de ebullición del etanol (alcohol etílico) y del dimetil éter, dos isómeros con fórmula molecular C₂H₆O:



Estos dos isómeros tienen el mismo tamaño y la misma masa molecular. Sin embargo, los alcoholes como el etanol tienen enlaces O—H por lo que tienen diversos enlaces por puente de hidrógeno. El dimetil éter no tiene enlaces O—H por lo que no puede formar enlaces por puente de hidrógeno. Como resultado de sus enlaces por puente de hidrógeno, el etanol tiene un punto de ebullición de más de 100 °C más elevado que el dimetil éter.

El efecto del enlace por puente de hidrógeno N—H sobre los puntos de ebullición puede apreciarse en los isómeros de fórmula C₃H₉N que aparecen abajo. La trimetilamina no tiene enlaces N—H por lo que no tiene enlaces por puente de hidrógeno. La etilmetilamina tiene un átomo de hidrógeno N—H y el enlace por puente de hidrógeno resultante eleva su punto de ebullición aproximadamente 34 °C por arriba del correspondiente a la trimetilamina. La propilamina, con dos enlaces N—H, tiene más enlaces por puente de hidrógeno y tiene el punto de ebullición más elevado de estos tres isómeros.



Los alcoholes forman enlaces por puente de hidrógeno más fuertes que las aminas, lo que probablemente se debe a que el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno. Por lo tanto, el enlace O—H tiene una polarización mucho más fuerte que el enlace N—H. Este efecto se aprecia en los puntos de ebullición de los isómeros anteriores, con más de 100 °C de diferencia en los puntos de ebullición del etanol y el dimetil éter, en comparación con los 34 °C de diferencia de la etilmetilamina y la trimetilamina.

PROBLEMA 2-16

- Dibuje los enlaces por puente de hidrógeno que se producen entre
- dos moléculas de etanol.
 - dos moléculas de propilamina.

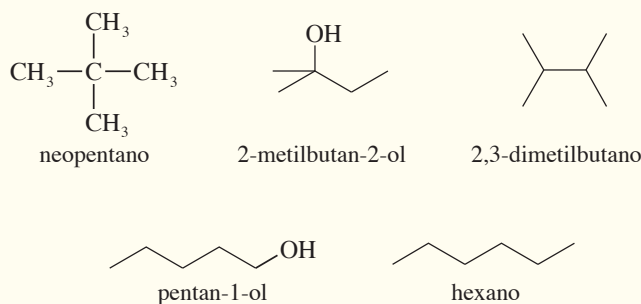
El Joule es la unidad del SI para la energía, el cual corresponde a la energía de una masa de 2 kg que se mueve a 1 metro por segundo. La caloría es la unidad del cgs para la energía, la cual corresponde a la energía que se necesita para elevar la temperatura de 1 gramo de agua de 14.5 a 15.5 °C. Ambas unidades se emplean mucho. Se relacionan de la siguiente forma

1 cal = 4.184 J, o
1 kcal = 4.184 kJ.

El enlace por puente de hidrógeno es esencial para la integridad estructural de muchas moléculas biológicas. Por ejemplo, la estructura de doble hélice del ADN se mantiene, en parte, gracias a los enlaces por puente de hidrógeno entre las bases: pares de adenina con timina y pares de guanina con citosina. La figura 23-25 muestra estos pares de bases.

PROBLEMA RESUELTO 2-10

Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de puntos de ebullición. Explique las razones para su orden de selección.



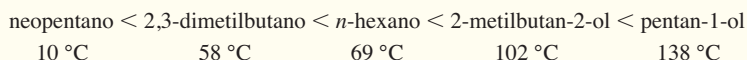
SOLUCIÓN

Para predecir los puntos relativos de ebullición, debemos observar las diferencias en (1) enlaces por puentes de hidrógeno, (2) masa molecular y área superficial, y (3) momentos dipolares. Con excepción del neopentano, estos compuestos tienen masas moleculares parecidas. El neopentano es el más ligero y tiene una estructura esférica compacta que minimiza las atracciones de van der Waals; asimismo tiene el punto de ebullición más bajo.

Ni el *n*-hexano ni el 2,3-dimetilbutano tienen enlaces por puente de hidrógeno, por lo que serán los siguientes con puntos de ebullición más elevados. Como el 2,3-dimetilbutano está más ramificado (y tiene un área superficial más pequeña) que el *n*-hexano, el 2,3-dimetilbutano tendrá un punto de ebullición más bajo que el *n*-hexano. Hasta el momento tenemos



Los dos compuestos restantes tienen enlaces por puente de hidrógeno, y el 1-pentanol tiene más área para las fuerzas de van der Waals. Por lo tanto, el 1-pentanol debe ser el compuesto con el punto de ebullición más elevado. Predecimos el siguiente orden:



Aquí proporcionamos los puntos de ebullición reales para demostrar que nuestra predicción es correcta.

Consejo para resolver problemas

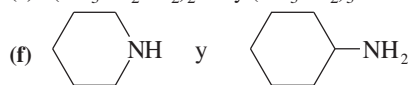
Para predecir puntos de ebullición relativos, observe las diferencias en

1. enlaces por puente de hidrógeno,
2. masa molecular y área superficial, y
3. momentos dipolares.

PROBLEMA 2-17

Para cada par de compuestos, encierre en un círculo el que espera que tenga el punto de ebullición más elevado. Explique su razonamiento.

- (a) $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (b) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ y $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 (d) $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2\text{OH}$ y $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}_3$
 (e) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ y $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$

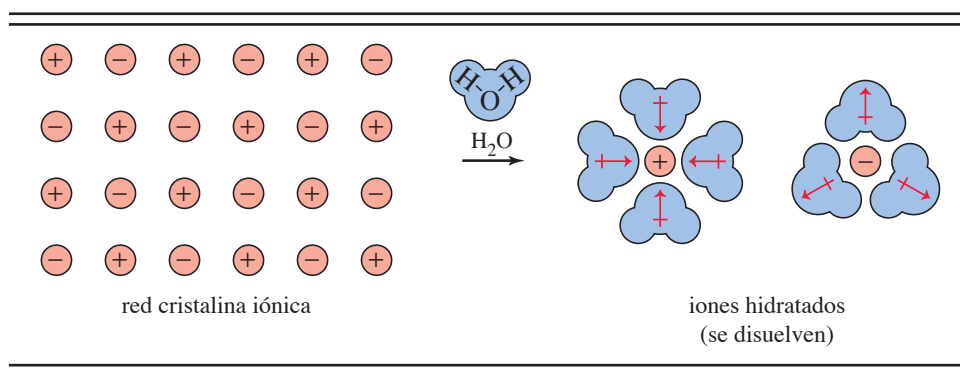
**2-11****Efecto de la polaridad sobre la solubilidad**

Además de afectar a los puntos de ebullición y de fusión, las fuerzas intermoleculares determinan las propiedades de solubilidad de los compuestos orgánicos. La regla general es que “*lo semejante disuelve a lo semejante*.” Las sustancias polares se disuelven en disolventes polares, y las sustancias no polares en disolventes no polares. Ahora explicaremos las razones de esta regla y después, en capítulos posteriores, aplicaremos la regla cuando expliquemos las propiedades de solubilidad de los compuestos orgánicos.

Debemos considerar cuatro casos distintos: (1) un soluto polar con un disolvente polar, (2) un soluto polar con un disolvente no polar, (3) un soluto no polar con un disolvente no polar, y (4) un soluto no polar con un disolvente polar. Utilizaremos el cloruro de sodio y el agua como ejemplos de soluto y disolvente polares, y la “cera” de parafina y la gasolina como ejemplos de soluto y disolvente no polares.

Soluto polar en un disolvente polar (se disuelve) Cuando se piensa en el cloruro de sodio disuelto en agua, parece extraordinario que los iones con cargas opuestas puedan separarse. Se necesita bastante energía para separar estos iones. Un disolvente polar (como el agua) puede separar los iones, debido a que los *solvata* (figura 2-26). Si el agua es el disolvente, el proceso de solvatación se conoce como *hidratación*. Conforme la sal se disuelve, las moléculas de agua rodean cada ion, con el extremo adecuado del dipolo del agua junto al ion. Los átomos de oxígeno de las moléculas de agua se aproximan a los iones de sodio con carga positiva, y los átomos de hidrógeno a los iones cloruro con carga negativa.

Como las moléculas de agua son muy polares, se libera una gran cantidad de energía cuando los iones sodio y cloruro se hidratan. Esta energía casi es suficiente para superar la energía de red del cristal. La sal se disuelve en parte por la fuerte solvatación mediante las



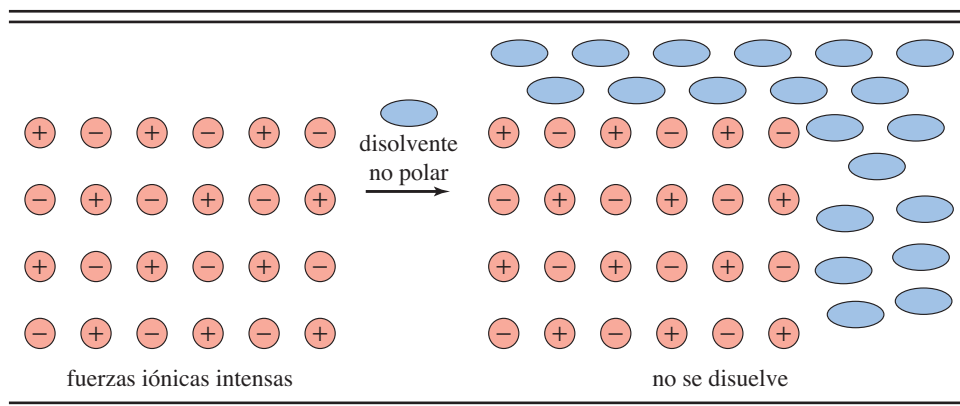
■ FIGURA 2-26

Soluto polar en agua (un disolvente polar). La hidratación de los iones de sodio y cloruro mediante moléculas de agua supera la energía de la red cristalina del cloruro de sodio. La sal se disuelve.

moléculas de agua, y en parte por el incremento de entropía (aleatoriedad o libertad de movimiento) cuando se disuelve.

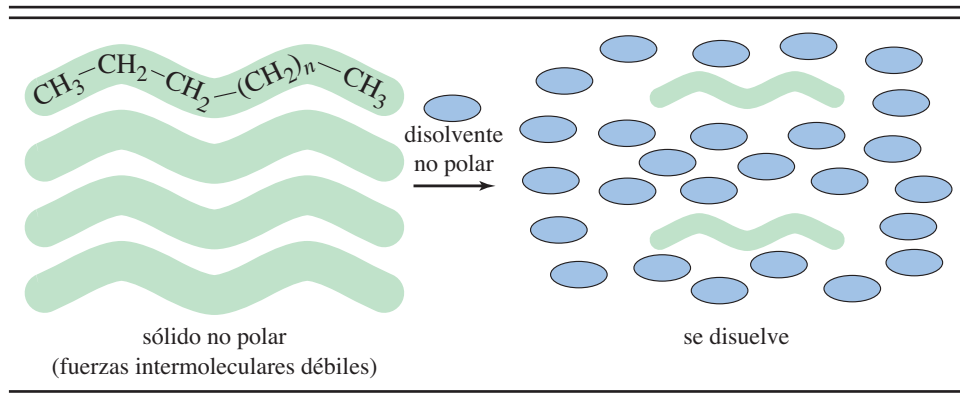
Soluto polar en un disolvente no polar (no se disuelve) Si vierte y agita cloruro de sodio en un disolvente no polar como trementina o gasolina, verá que la sal no se disuelve (figura 2-27). Las moléculas no polares de estos disolventes no solvatan fuertemente a los iones, y no pueden superar la gran energía de la red del cristal salino. Éste es un caso en el que las atracciones entre los iones del sólido son mucho más grandes que sus atracciones por el disolvente.

Soluto no polar en un disolvente no polar (se disuelve) La “cera” de parafina se disuelve en gasolina. Tanto la parafina como la gasolina son mezclas de hidrocarburos no polares (figura 2-28). Las moléculas de una sustancia no polar (parafina) se atraen débilmente entre sí, y estas atracciones de van der Waals son superadas fácilmente por las atracciones de van der Waals que experimentan por el disolvente. Aunque existe un pequeño cambio en la energía cuando la sustancia no polar se disuelve en un disolvente no polar, hay un gran aumento en la entropía.



■ FIGURA 2-27

Soluto polar en un disolvente no polar. Las atracciones intermoleculares de las sustancias polares son más fuertes que sus atracciones por las moléculas del disolvente no polar. Por lo tanto, una sustancia polar no se disuelve en un disolvente no polar.

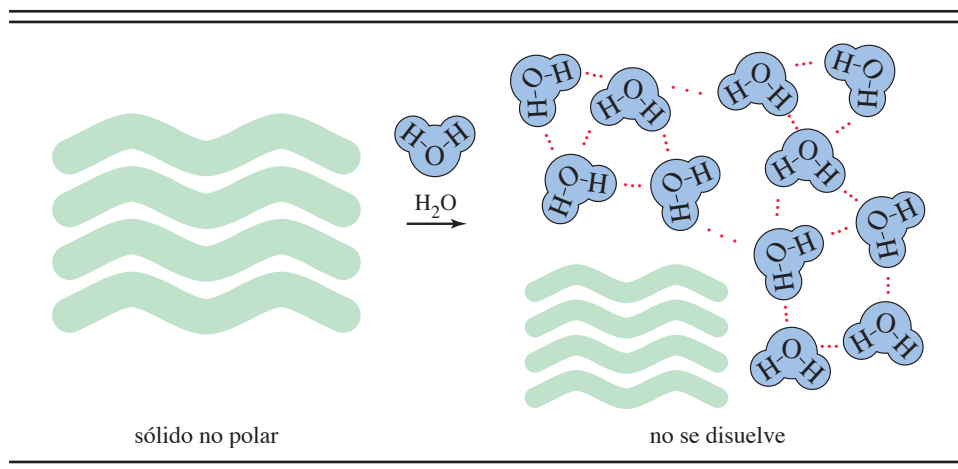


■ FIGURA 2-28

Soluto no polar en un disolvente no polar. Las atracciones intermoleculares débiles de una sustancia no polar se ven superadas por las atracciones débiles de un disolvente no polar. La sustancia no polar se disuelve.

■ FIGURA 2-29

Soluto no polar en un disolvente polar (agua). Las sustancias no polares no se disuelven en agua, debido a los efectos desfavorables de la entropía asociados con la formación de una capa de moléculas de agua enlazadas por puentes de hidrógeno alrededor de las moléculas no polares.

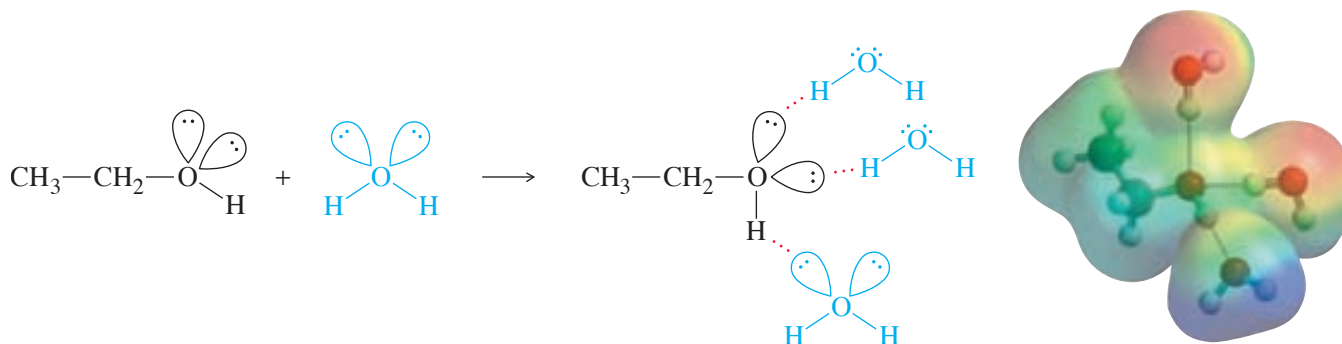


El aceite de motor y el agua no se mezclan debido a que las moléculas no polares del aceite no pueden desplazar las fuertes atracciones intermoleculares que existen entre las moléculas de agua.

Soluto no polar en un disolvente polar (no se disuelve) Cualquiera que prepare conservas caseras sabe que un sólido no polar como la parafina no se disuelve en un disolvente polar como el agua. ¿Por qué no? Las moléculas no polares sólo se atraen débilmente entre sí, y se requiere poca energía para separarlas. El problema es que las moléculas del agua se atraen fuertemente entre ellas debido a sus enlaces por puente de hidrógeno. Si una molécula no polar de parafina fuera a disolverse, las moléculas de agua a su alrededor tendrían que formar una cavidad. Las moléculas de agua del borde de la cavidad tienen menos vecinos disponibles para formar enlaces por puente de hidrógeno, lo que da como resultado una estructura más apretada, más rígida, parecida al hielo, alrededor de la cavidad. Esta estructura apretada genera una disminución desfavorable en la entropía del sistema: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ y ΔH es pequeño en la mayoría de los casos. Por lo tanto, el valor negativo de ΔS hace a ΔG positivo (desfavorable), y la sustancia no polar no se disuelve (figura 2-29).

Las figuras 2-26 a 2-29 muestran por qué decir que “lo semejante disuelve a lo semejante” por lo general es cierto. Las sustancias polares se disuelven en disolventes polares, y las sustancias no polares se disuelven en disolventes no polares. Esta regla general también aplica a la mezcla de líquidos. Por ejemplo, el agua y la gasolina (o aceite) no se mezclan. Sin embargo, la gasolina y el aceite son hidrocarburos no polares y se mezclan libremente entre sí, aunque no se disuelven en agua, debido a que tendrían que romper los enlaces por puente de hidrógeno de las moléculas de agua.

El etanol es una molécula polar y es miscible con el agua; es decir, se mezcla libremente con agua en todas proporciones. El etanol tiene un grupo O—H que forma enlaces por puente de hidrógeno con moléculas de agua. Cuando el etanol se disuelve en agua, forma nuevos enlaces por puente de hidrógeno etanol-agua para reemplazar los enlaces por puente de hidrógeno agua-agua y etanol-etanol que se rompen.

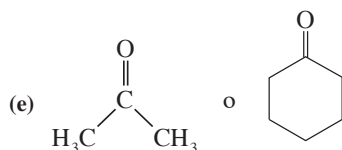


En la sección 2-12 veremos muchos tipos de compuestos orgánicos con una gran variedad de “grupos funcionales”. Cuando encuentre estos nuevos compuestos, debe observar si las moléculas son polares o no polares, y si pueden formar enlaces por puente de hidrógeno.

PROBLEMA 2-18

Encierre en un círculo el miembro de cada par de compuestos que sea más soluble en agua.

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
 (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$



La mayoría de las vitaminas contienen grupos con carga, lo que las hace solubles en agua. Como resultado, se eliminan rápidamente y en general no son tóxicas. Sin embargo, las vitaminas A y D son no polares y se almacenan en el tejido graso del cuerpo, el cual también es no polar. Por lo tanto, estas dos vitaminas son potencialmente tóxicas en dosis elevadas.

2-12

Hidrocarburos

En los siguientes capítulos estudiaremos muchos tipos de compuestos orgánicos. Aquí describiremos brevemente diversos tipos para que pueda reconocerlos cuando los encuentre. Para efectos de este breve reconocimiento, dividimos los compuestos orgánicos en tres clases: (1) hidrocarburos, (2) compuestos que contienen oxígeno y (3) compuestos que contienen nitrógeno.

Los **hidrocarburos** son compuestos formados totalmente por carbono e hidrógeno. Las clases principales de hidrocarburos son alcanos, alquenos, alquinos e hidrocarburos aromáticos.

2-12A Alcanos

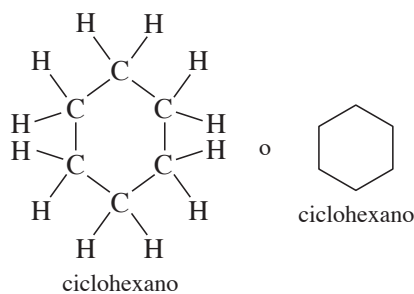
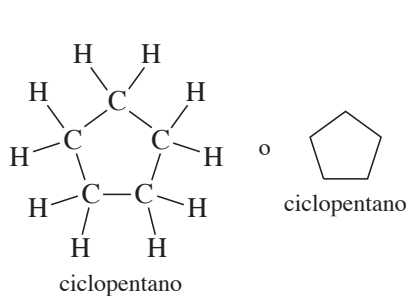
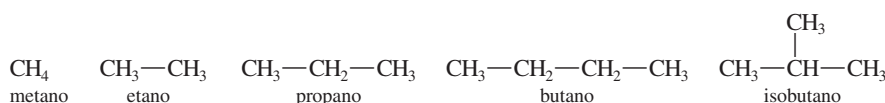
Los **alcanos** son hidrocarburos que sólo contienen enlaces sencillos. Los nombres de los alcanos por lo general tienen el sufijo *-ano*, y la primera parte del nombre indica el número de átomos de carbono. La tabla 2-2 muestra cómo los prefijos de los nombres corresponden al número de átomos de carbono.

Los **cicloalcanos** forman una clase especial de alcanos en forma de un anillo. La figura 2-30 presenta estructuras de Lewis y fórmulas de línea y ángulo del ciclopentano y del ciclohexano, estos cicloalcanos contienen cinco y seis átomos de carbono, respectivamente.

TABLA 2-2

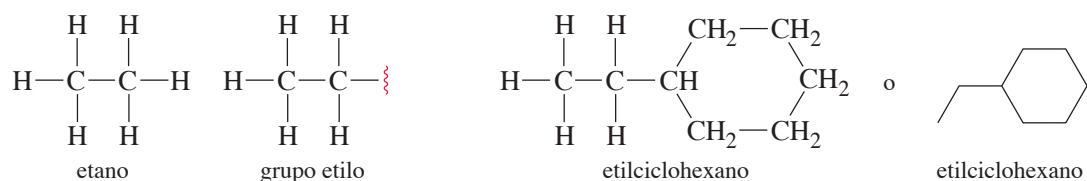
Correspondencia de prefijos y número de átomos de carbono

Nombre del alcano	Número de carbonos	Nombre del alcano	Número de carbonos
<i>metano</i>	1	<i>hexano</i>	6
<i>etano</i>	2	<i>heptano</i>	7
<i>propano</i>	3	<i>octano</i>	8
<i>butano</i>	4	<i>nonano</i>	9
<i>pentano</i>	5	<i>decano</i>	10



■ FIGURA 2-30

Cicloalcanos. Los cicloalcanos son alcanos en forma de anillo.

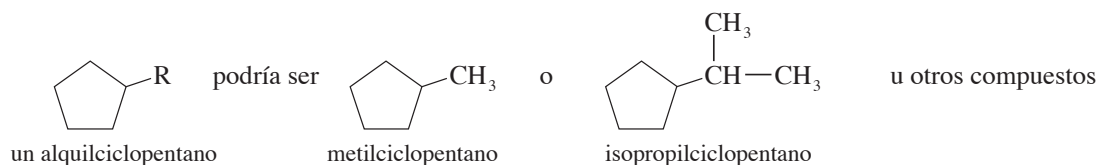
**FIGURA 2-31**

Nombres de grupos alquilo. Los grupos alquilo se nombran como los alcanos de los que se derivan, con el sufijo *-ilo*.

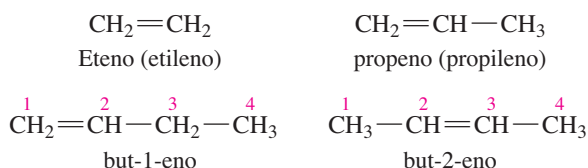
Los alcanos son los componentes principales de los gases para la calefacción (gas natural y gas licuado de petróleo), de la gasolina, de los combustibles para aviones, gasóleo, aceite de motor, aceite combustible y “cera” de parafina. Además de la combustión, los alcanos experimentan pocas reacciones. De hecho, cuando una molécula contiene una parte con un alcano y otra que no lo tiene, con frecuencia ignoramos la presencia de la parte que tiene al alcano, ya que es relativamente poco reactiva. Los alcanos experimentan pocas reacciones debido a que no tienen un **grupo funcional**, que es la parte de la molécula en donde por lo regular ocurren las reacciones. Los grupos funcionales son unidades químicas distintas, como enlaces dobles, grupos hidroxilo o átomos de halógenos, los cuales son reactivos. La mayoría de los compuestos orgánicos se caracterizan y clasifican por sus grupos funcionales.

Un **grupo alquilo** es una parte de una molécula que contiene un alcano con un átomo de hidrógeno eliminado para permitir el enlace con el grupo funcional. La figura 2-31 muestra un grupo etilo (C_2H_5) unido al ciclohexano para dar el etilciclohexano. Podríamos intentar llamar a este compuesto “ciclohexiletano”, pero debemos tratar al fragmento más grande como el compuesto padre (ciclohexano), y al grupo más pequeño como el grupo alquilo (etilo).

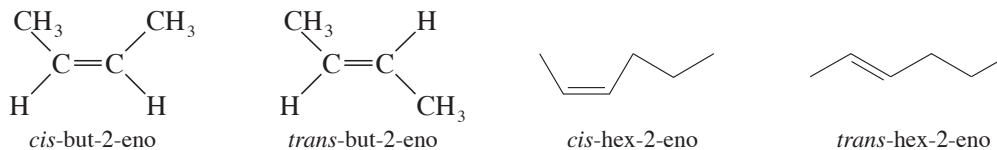
Por lo general nos ocupamos básicamente de la estructura que contiene la parte más importante de una molécula. En estos casos, podemos utilizar el símbolo R como un sustituyente que representa un grupo alquilo. Suponemos que la naturaleza exacta del grupo R no es importante.

**2-12B Alquenos**

Los **alquenos** son hidrocarburos que contienen enlaces dobles carbono-carbono. Un enlace doble carbono-carbono es la parte más reactiva de un alqueno, por lo que decimos que el enlace doble es el *grupo funcional* del alqueno. Los nombres de los alquenos terminan con el sufijo *-eno*. Si el enlace doble pudiera encontrarse en más de una posición, entonces la cadena se numera y el número más bajo de los dos carbonos con enlace doble se agrega al nombre para indicar la posición del enlace doble.



Los enlaces dobles carbono-carbono no pueden rotar y muchos alquenos presentan isomería geométrica (*cis-trans*) (secciones 2-7B y 2-8B). Los siguientes son isómeros *cis-trans* de algunos alquenos simples:

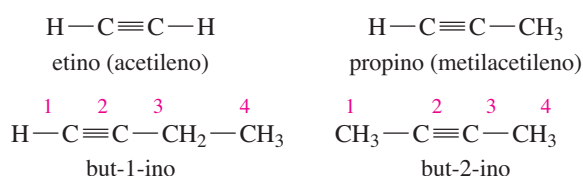


Los cicloalquenos también son comunes. A menos que los anillos sean muy grandes, los cicloalquenos siempre son los isómeros *cis*, y el término *cis* se omite de los nombres. En un anillo grande, puede presentarse un enlace doble *trans*, lo que da origen a un *trans*-cicloalqueno.

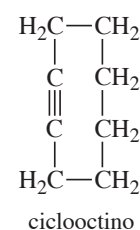


2-12C Alquinos

Los **alquinos** son hidrocarburos con enlaces triples carbono-carbono como su grupo funcional. Los nombres de los alquinos por lo general tienen el sufijo *-ino* aunque algunos de sus nombres comunes (por ejemplo el *acetileno*) no cumplen con esta regla. El enlace triple es lineal, por lo que en los alquinos no existe posibilidad alguna de isomería geométrica (*cis-trans*).

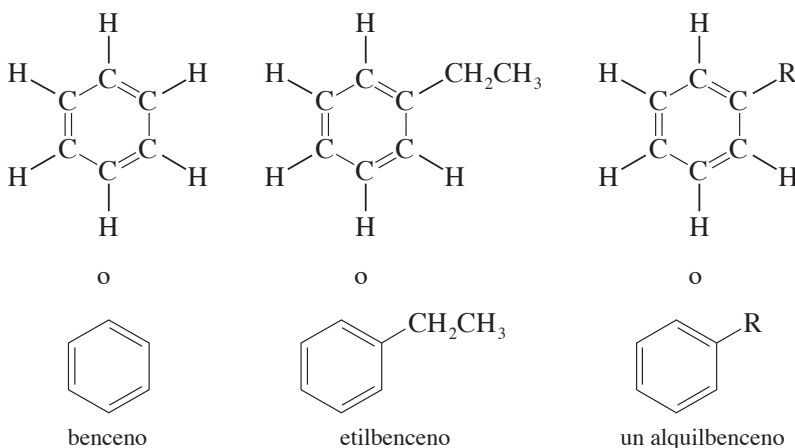


En un alquino, cuatro átomos deben estar en línea recta. No es sencillo curvar estos cuatro átomos colineales para formar un anillo, por lo que los cicloalquinos son raros. Los cicloalquinos son estables sólo si el anillo es grande, con ocho o más átomos de carbono.



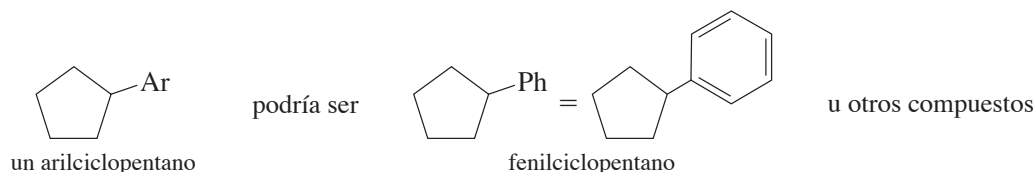
2-12D Hidrocarburos aromáticos

Los siguientes compuestos pueden parecer cicloalquenos, pero sus propiedades son diferentes a las de los alquenos simples. Estos **hidrocarburos aromáticos** (también llamados **arenos**) son derivados del *benzeno*, el cual se representa mediante un anillo de seis miembros con tres enlaces dobles. Este arreglo de enlaces es particularmente estable, por las razones que se explican en el capítulo 16.



La presencia del grupo metilo o etilo puede marcar una gran diferencia en los sistemas biológicos. Por ejemplo, el benceno es muy tóxico y ocasiona leucemia, mientras que el metilbenceno (y el etilbenceno) son menos tóxicos, debido a que las enzimas pueden oxidar el grupo metilo o etilo.

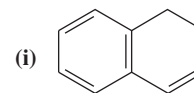
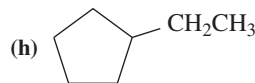
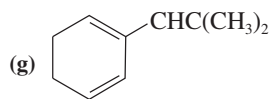
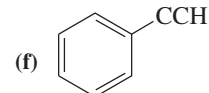
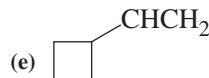
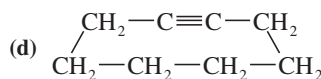
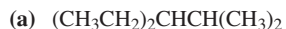
Así como el sustituyente de grupo genérico alquilo se denota como R, un grupo genérico arilo se denota como Ar. Cuando un anillo de benceno funciona como sustituyente, se le conoce como grupo fenilo y se abrevia como Ph (por su nombre en inglés, *phenyl*).



PROBLEMA 2-19

Clasifique los siguientes hidrocarburos y dibuje una estructura de Lewis para cada uno. Un compuesto puede entrar en más de una de las siguientes clasificaciones:

alcano	cicloalcanos	hidrocarburo aromático
alqueno	cicloalqueno	
alquino	cicloalquino	

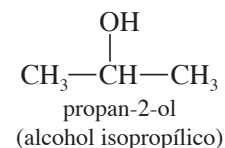
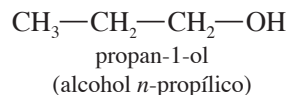
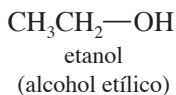
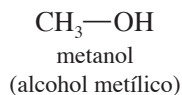
**2-13**

Compuestos orgánicos que contienen oxígeno

Muchos compuestos orgánicos contienen átomos de oxígeno enlazados a grupos alquilo. Las clases principales de compuestos que contienen oxígeno son alcoholes, éteres, cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y derivados de ácidos.

2-13A Alcoholes

Los **alcoholes** son compuestos orgánicos que contienen el **grupo hidroxilo** ($-\text{OH}$) como su grupo funcional. La fórmula general de un alcohol es $\text{R}-\text{OH}$. Los alcoholes están entre los compuestos orgánicos más polares, debido a que el grupo hidroxilo es muy polar y puede participar en enlaces por puente de hidrógeno. Algunos de los alcoholes más simples como el etanol y el metanol son miscibles (solubles en todas proporciones) en agua. Los nombres de los alcoholes terminan con el sufijo *-ol* por la palabra “alcohol”, como se muestra en los siguientes alcoholes comunes:

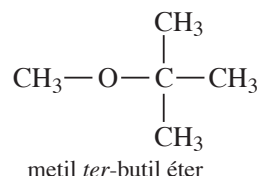
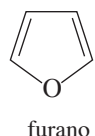
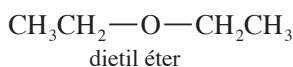
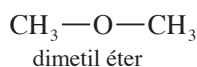
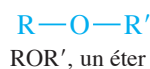


El etanol se emplea mucho como aditivo de la gasolina. El “gasohol” es un combustible “oxigenado” que contiene aproximadamente un 10 por ciento de etanol, lo que ocasiona que el combustible arda a una temperatura ligeramente menor, y produce concentraciones más bajas de contaminantes como los óxidos de nitrógeno. El etanol ha reemplazado en gran medida al MTBE (metil *ter*-butil éter) como aditivo de combustible oxigenado, ya que la contaminación de los mantos acuíferos con MTBE, producida cuando se fuga de los tanques de almacenamiento, es una preocupación relacionada con la seguridad.

Los alcoholes son algunos de los compuestos orgánicos más comunes. El alcohol metílico (metanol), también conocido como “alcohol de madera”, se utiliza como disolvente industrial y combustible en automóviles de carreras. El alcohol etílico (etanol) en ocasiones es llamado “alcohol de grano”, ya que se produce por la fermentación de granos o de casi cualquier otro material orgánico. El “alcohol isopropílico” es el nombre común para el propan-2-ol, utilizado como “alcohol antiséptico”.

2-13B Éteres

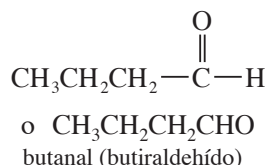
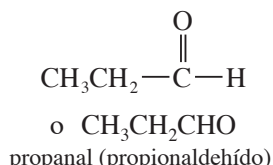
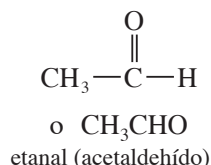
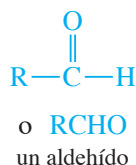
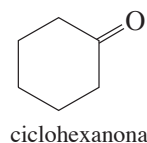
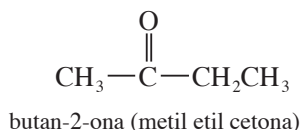
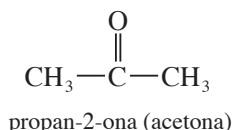
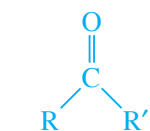
Los **éteres** están formados por dos grupos alquilo enlazados a un átomo de oxígeno. La fórmula general de un éter es $\text{R}-\text{O}-\text{R}'$. (El símbolo R' representa a otro grupo alquilo, ya sea el mismo o uno diferente al primero). Sin embargo, al igual que los alcoholes, los éteres son mucho más polares que los hidrocarburos. Como los éteres no tienen enlaces por puente de hidrógeno del tipo $\text{O}-\text{H}$ no pueden crear enlaces por puente de hidrógeno con ellos mismos. Los nombres de los éteres con frecuencia se forman a partir de los nombres de los grupos alquilo y la palabra “éter”. El dietil éter es el “éter” común que se utiliza para arrancar motores en clima frío, y en alguna época se utilizó como anestésico para cirugías.



2-13C Aldehídos y cetonas

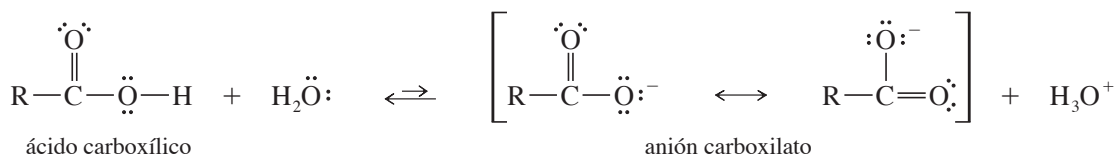
El **grupo carbonilo**, C=O, es el grupo funcional de los aldehídos y las cetonas. Una **cetona** tiene dos grupos alquilo enlazados al grupo carbonilo; un **aldehído** tiene un grupo alquilo y un átomo de hidrógeno enlazado al grupo carbonilo. Los nombres de las cetonas por lo general tienen el sufijo *-ona* los nombres de los aldehídos utilizan el sufijo *-al* o el sufijo *-aldehído*.

El grupo carbonilo es fuertemente polar, y la mayoría de las cetonas y aldehídos son hasta cierto punto solubles en agua. Tanto la acetona como el acetaldehído son miscibles en agua. La acetona se utiliza como quitaesmalte; es un disolvente común poco tóxico.

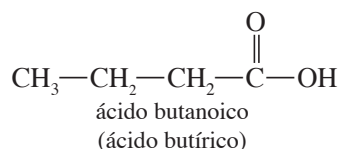
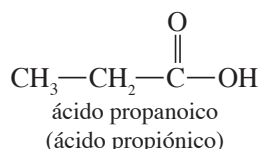
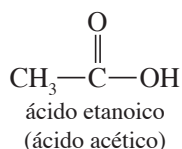
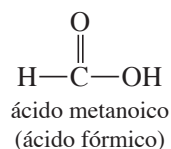


2-13D Ácidos carboxílicos

Los **ácidos carboxílicos** contienen al **grupo carboxilo**, —COOH, como su grupo funcional. La fórmula general de un ácido carboxílico es R—COOH (o RCO₂H). El grupo carboxilo es una combinación de un grupo carbonilo y un grupo hidroxilo, pero esta combinación tiene propiedades diferentes de las cetonas y los alcoholes. Los ácidos carboxílicos deben su acidez (pK_a de aproximadamente 5) a los *aniones carboxilato* estabilizados por resonancia, formados por desprotonación. La siguiente reacción muestra la disociación de un ácido carboxílico:



Los nombres sistemáticos de los ácidos carboxílicos utilizan la palabra *-ácido* y el sufijo *-oico*, sin embargo, los nombres históricos se utilizan comúnmente. El ácido fórmico se aisló por primera vez de las hormigas del género *Formica*. El ácido acético, el cual se encuentra en el vinagre, debe su nombre a la palabra latina (*acetum*) (“agrio”). El ácido propiónico da el sabor amargo a los quesos fuertes, y el ácido butírico da el olor picante a la mantequilla rancia.



Los ácidos carboxílicos son muy polares, como las cetonas, aldehídos y alcoholes. Son relativamente solubles en agua; de hecho, los cuatro ácidos carboxílicos que mencionamos arriba son miscibles (solubles en todas proporciones) en agua.

Consejo para resolver problemas

Las fórmulas condensadas con frecuencia son confusas, en especial cuando involucran grupos carbonilo. Siempre que vea una fórmula condensada difícil, conviértala en una estructura de Lewis para comprenderla.

PROBLEMA 2-20

Dibuje una estructura de Lewis y clasifique cada uno de los siguientes compuestos. Las clasificaciones posibles son:

alcohol

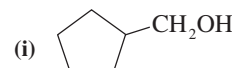
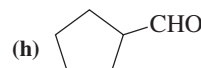
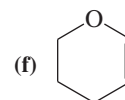
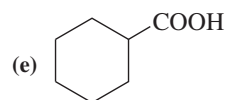
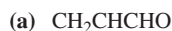
cetona

ácido carboxílico

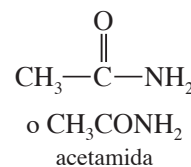
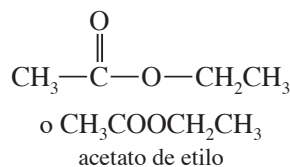
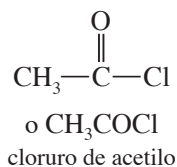
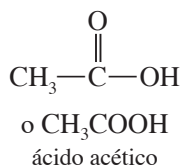
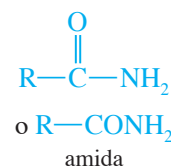
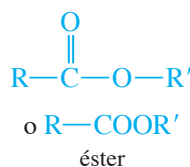
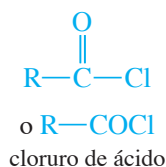
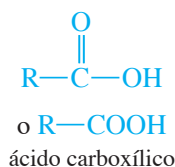
éter

aldehído

alqueno

**2-13E** Derivados de los ácidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos se convierten fácilmente en una gama de **derivados de ácidos**. Cada derivado contiene el grupo carbonilo enlazado a un átomo de oxígeno o a otro elemento aceptor de electrones. Entre estos grupos funcionales se encuentran los **cloruros de ácidos**, **ésteres** y **amidas**. Todos estos grupos pueden volver a convertirse en ácidos carboxílicos mediante una hidrólisis ácida o básica.

**2-14**

Compuestos orgánicos que contienen nitrógeno

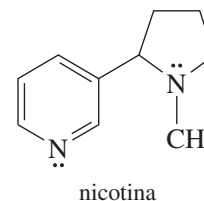
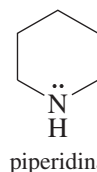
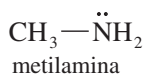
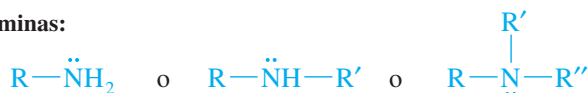
El nitrógeno es otro elemento que con frecuencia se encuentra en los grupos funcionales de los compuestos orgánicos. Los compuestos orgánicos “nitrogenados” más comunes son las aminas, amidas y nitrilos.

2-14A Aminas

Las **aminas** son derivados alquilados del amoníaco. Al igual que el amoníaco, las aminas son básicas.

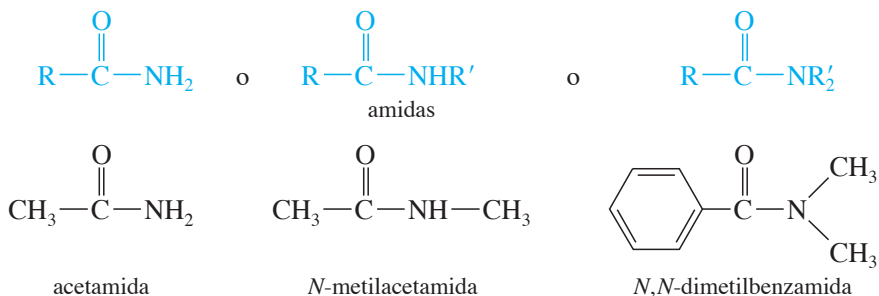


Debido a su basicidad (“alcalinidad”), las aminas que se encuentran en la naturaleza se conocen como *alcaloides*. Las aminas simples se nombran indicando los grupos alquilo enlazados al nitrógeno y añadiendo la palabra “amina”. Las estructuras de algunas aminas simples aparecen abajo, junto con la estructura de la nicotina, un alcaloide tóxico que se encuentra en las hojas del tabaco.

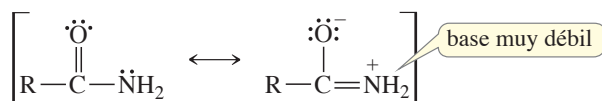
Aminas:

2-14B Amidas

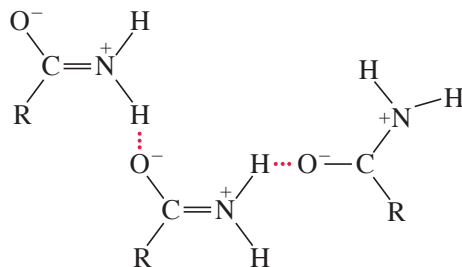
Las **amidas** son derivados de los ácidos que resultan de la combinación de un ácido con amoníaco o una amina. Las proteínas tienen la estructura de amidas complejas de cadena larga.



Las amidas se encuentran entre los derivados más estables de los ácidos. El átomo de nitrógeno de una amida no es tan básico como el nitrógeno de una amina, debido al efecto atractor de electrones del grupo carbonilo. Las siguientes formas de resonancia nos ayudan a mostrar por qué las amidas son bases muy débiles:



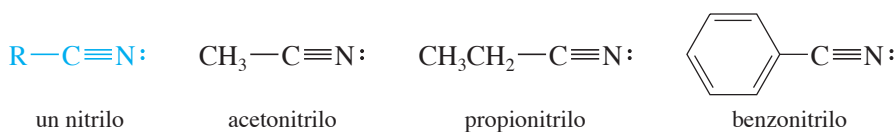
Las amidas forman enlaces por puente de hidrógeno muy fuertes, lo que les da puntos de fusión y puntos de ebullición elevados. El hidrógeno fuertemente polarizado de la amida N—H forma enlaces por puente de hidrógeno, demasiado fuertes, con el oxígeno del carbonilo, el cual tiene una carga parcial negativa en la forma de resonancia polarizada que aparece arriba. La siguiente ilustración muestra este fuerte enlace intermolecular por puente de hidrógeno.



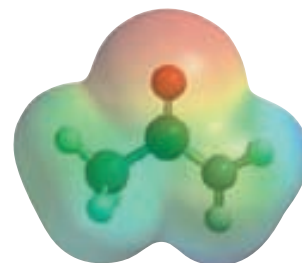
enlaces por puente de hidrógeno en las amidas

2-14C Nitrilos

Un **nitrilo** es un compuesto que contiene el **grupo ciano**, $\text{—C}\equiv\text{N}$. En la sección 2-6 introducimos al grupo ciano como un ejemplo de los enlaces con hibridación sp . El grupo ciano es muy polar debido al enlace triple $\text{C}\equiv\text{N}$ y la mayoría de los nitrilos son en cierta medida solubles en agua. El acetonitrilo es miscible con el agua.



Todas estas clases de compuestos aparecen resumidas en la tabla de Compuestos orgánicos comunes y grupos funcionales que se encuentra en la portada interior del libro, para futuras referencias.

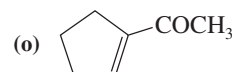
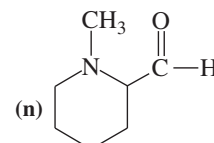
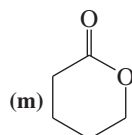
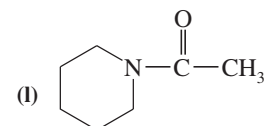
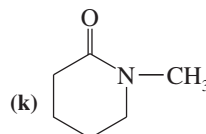
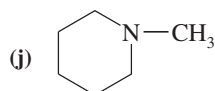
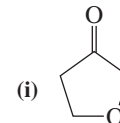
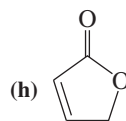
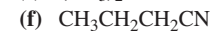
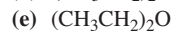
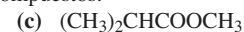
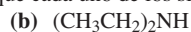
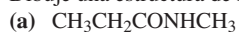


MPE de la acetamida

Las proteínas son polímeros especializados de amidas (capítulo 24). Sus estructuras tridimensionales son definidas y estabilizadas por los enlaces fuertes por puente de hidrógeno que se encuentran en las amidas.

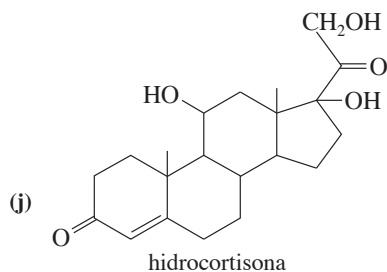
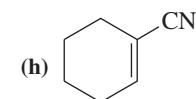
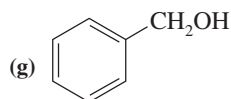
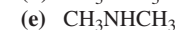
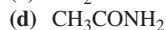
PROBLEMA 2-21

Dibuje una estructura de Lewis y clasifique cada uno de los siguientes compuestos:

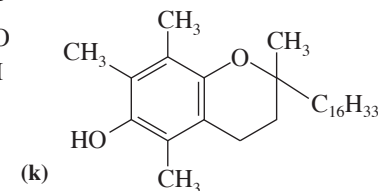


PROBLEMA 2-22

Encierre en un círculo los grupos funcionales de las siguientes estructuras. Mencione a qué clase (o clases) de compuesto pertenece la estructura.



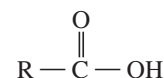
hidrocortisona



vitamina E

2 Glosario

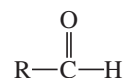
ácido carboxílico Compuesto que contiene el grupo carboxilo, $-\text{COOH}$. (p. 73)



alcanos Hidrocarburos que sólo contienen enlaces sencillos. (p. 69)

alcohol Compuesto que contiene un grupo hidroxilo enlazado a un átomo de carbono; $\text{R}-\text{OH}$. (p. 72)

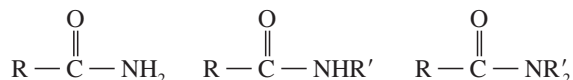
aldehído Grupo carbonilo unido a un grupo alquilo y a un hidrógeno. (p. 73)



alquenos Hidrocarburos que contienen uno o más enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$. (p. 70)

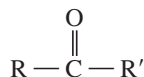
alquinos Hidrocarburos que contienen uno o más enlaces triples $\text{C}\equiv\text{C}$. (p. 71)

amida Derivado de un ácido carboxílico que contiene un átomo de nitrógeno en lugar del grupo hidroxilo del ácido. (p.75)

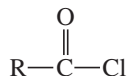


amina Análogo alquilado del amoniaco; $\text{R}-\text{NH}_2$, R_2NH o R_3N . (p. 74)

cetona Grupo carbonilo enlazado a dos grupos alquilo. (p. 73)



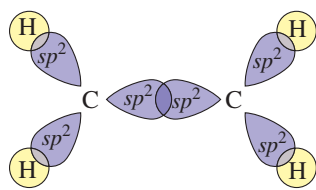
cloruro de ácido Derivado de un ácido carboxílico con un átomo de cloro en el lugar del grupo hidroxilo. (p.74)



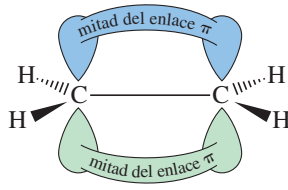
combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) Funciones de onda que pueden sumarse para producir las funciones de onda de orbitales nuevos. El número de orbitales nuevos generados es igual al número de orbitales originales. (p. 42)

enlace doble Enlace que contiene cuatro electrones entre dos núcleos. Un par de electrones forma un enlace sigma y el otro par forma un enlace pi. (p.45)

enlace pi (enlace π) Enlace formado por el traslape lateral de dos orbitales p . Un enlace pi tiene su densidad electrónica en dos lóbulos, uno arriba y uno debajo de la línea de unión de los núcleos. (p. 45)



estructura de enlace σ
(vista desde arriba del plano)



enlace π
(visto desde un lado del plano)



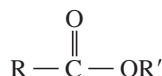
etileno

enlace por puente de hidrógeno Atracción particularmente fuerte entre un par de electrones no enlazados y un átomo de hidrógeno electrofílico $\text{O}-\text{H}$ o $\text{N}-\text{H}$. Los enlaces por puente de hidrógeno tienen energías de enlace de aproximadamente 20 kJ/mol (5 kcal/mol), a diferencia de los 400 kJ/mol (aproximadamente 100 kcal/mol) de los enlaces $\text{C}-\text{H}$ típicos. (p. 64)

enlace sigma (enlace σ) Enlace con la mayoría de su densidad electrónica centrada a lo largo de la línea de unión de los núcleos; un enlace cilíndricamente simétrico. Los enlaces sencillos por lo general son enlaces sigma. (p. 42)

enlace triple Enlace que contiene seis electrones entre dos núcleos. Un par de electrones forma un enlace sigma y los otros dos pares forman dos enlaces pi con ángulos rectos entre sí. (p. 53)

éster Derivado de un ácido carboxílico con un grupo alquilo sustituyendo al protón del ácido. (p. 74)



estereoisómeros Isómeros que sólo difieren en la orientación espacial de sus átomos. (p. 58)

estereoquímica Estudio de la estructura y química de los estereoisómeros. (p. 58)

éter Compuesto con un oxígeno enlazado entre dos grupos alquilo (o aromáticos); $\text{R}-\text{O}-\text{R}'$. (p. 72)

fuerzas de van der Waals Fuerzas de atracción entre moléculas neutras, incluidas las fuerzas dipolo-dipolo y las fuerzas de dispersión de London. (p. 63)

fuerzas dipolo-dipolo: fuerzas entre moléculas polares que resultan de la atracción de sus momentos dipolares permanentes.

fuerzas de London: fuerzas intermoleculares que resultan de la atracción de momentos dipolares temporales correlacionados, inducidos en moléculas adyacentes.

fuerzas dipolo-dipolo Fuerzas de atracción intermolecular que resultan de la atracción de extremos positivos y negativos de momentos dipolares permanentes de moléculas polares. (p.63)

función de onda (ψ) Descripción matemática de un orbital. El cuadrado de la función de onda (ψ^2) es proporcional a la densidad electrónica. (p. 40)

grupo alquilo Un grupo de hidrocarburo que sólo tiene enlaces sencillos; un alcano al que se le ha quitado un hidrógeno, para permitir que se enlace a otro grupo; se simboliza mediante la letra R. (p.70)

grupo carbonilo Grupo funcional >C=O como en una cetona o aldehído. (p.73)

grupo carboxilo Grupo funcional —COOH como en un ácido carboxílico. (p.73)

grupo ciano Grupo funcional $\text{—C}\equiv\text{N}$ como en un nitrilo. (p.75)

grupo funcional Parte reactiva de una molécula orgánica que no es alcano. (p. 70)

hidrocarburos Compuestos formados exclusivamente de carbono e hidrógeno.

alcanos: hidrocarburos que sólo tienen enlaces sencillos. (p. 69)

alquenos: hidrocarburos que tienen uno o más enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$. (p. 70)

alquinos: hidrocarburos que tienen uno o más enlaces triples $\text{C}\equiv\text{C}$. (p. 71)

cicloalcanos, cicloalquenos, cicloalquinos: alcanos, alquenos y alquinos en forma de anillo. (p. 69)

hidrocarburos aromáticos: Hidrocarburos que contienen un *anillo bencénico*, un anillo de seis miembros con tres enlaces dobles. (p.71)



benzeno

isómeros Compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. (p. 57)

isómeros constitucionales (isómeros estructurales): se conectan de modo distinto; difieren en su secuencia de enlace.

estereoisómeros sólo difieren en la forma en que sus átomos se orientan en el espacio.

isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos): son estereoisómeros que difieren en los arreglos *cis-trans* en un enlace doble o en un anillo.

estereoquímica: es el estudio de la estructura y química de los estereoisómeros.

isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Estereoisómeros que difieren en el arreglo *cis-trans* de un enlace doble o de un anillo. El isómero *cis* tiene grupos iguales del mismo lado, y el isómero *trans* tiene grupos iguales en lados opuestos. (p. 58)

isómeros constitucionales (isómeros estructurales) Isómeros cuyos átomos están conectados de manera distinta; difieren en su secuencia de enlace. (p. 57)

isómeros estructurales (término IUPAC: **isómeros constitucionales**) Isómeros cuyos átomos están conectados de modo distinto; difieren en su secuencia de enlace. (p. 57)

momento dipolar Vea **momento dipolar de enlace** y **momento dipolar molecular**. (p. 59)

momento dipolar de enlace Medida de la polaridad de un enlace individual en una molécula; se define como $\mu = (4.8 \times d \times \delta)$, donde μ es el momento dipolar en **debyes** (10^{-10} ues $\cdot \text{\AA}$), d es la longitud del enlace en angstroms, y δ es la cantidad efectiva de carga separada, en unidades de la carga del electrón (o unidades electrostáticas de carga). (p.59)

momento dipolar molecular Suma vectorial de los momentos dipolares de enlace (y de cualesquier pares de electrones no enlazados) en una molécula; una medida de la polaridad de una molécula. (p. 61)

nitrilo Compuesto que contiene un grupo ciano, $\text{—C}\equiv\text{N}$. (p. 75)

nodo En un orbital, una región del espacio sin densidad electrónica. (p. 41)

orbital atómico híbrido Orbital direccional formado por la combinación de los orbitales *s* y *p* del mismo átomo. (pp. 42, 46)

orbitales híbridos *sp*: generan dos orbitales con un ángulo de enlace de 180° (geometría **lineal**). (47)

orbitales híbridos *sp*²: generan tres orbitales con ángulos de enlace de 120° (geometría **trigonal**). (48)

orbitales híbridos *sp*³: generan cuatro orbitales con ángulos de enlace de 109.5° (geometría **tetraédrica**). (49)

orbital molecular (OM) Orbital formado por el traslape de orbitales atómicos de átomos distintos. Los OM pueden ser de enlace o de antienlace, pero sólo los OM de enlace están llenos en la mayoría de las moléculas estables. (p. 42)

Un **orbital molecular de enlace** ubica una gran cantidad de densidad electrónica en la región de enlace entre los núcleos. La energía de un electrón en un OM de enlace es menor que en un orbital atómico. (42)

Un **orbital molecular de antienlace** ubica la mayoría de la densidad electrónica fuera de la región de enlace. La energía de un electrón en un OM de antienlace es más elevada que en un orbital atómico. (43)

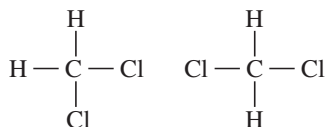
teoría de repulsión de los pares de electrones de la capa de valencia (teoría RPECV) Los enlaces y pares de electrones no enlazados que rodean a un átomo central tienden a estar separados por los ángulos más grandes posibles: aproximadamente 180° para dos, 120° para tres y 109.5° para cuatro. (p. 46)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 2

1. Dibujar la estructura de un enlace sencillo, doble y triple.
2. Predecir la hibridación y geometría de los átomos de una molécula.
3. Dibujar una representación tridimensional de una molécula dada.
4. Identificar isómeros constitucionales y estereoisómeros.
5. Identificar moléculas polares y no polares, y predecir cuáles pueden formar enlaces por puente de hidrógeno.
6. Predecir tendencias generales de puntos de ebullición y solubilidades de compuestos, según su tamaño, polaridad y capacidad de formar enlaces por puente de hidrógeno.
7. Identificar las clases generales de hidrocarburos y dibujar fórmulas estructurales.
8. Identificar las clases de compuestos que contienen oxígeno o nitrógeno, y dibujar fórmulas estructurales.

Problemas de estudio

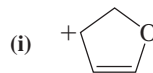
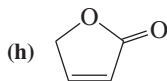
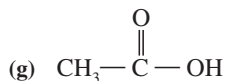
- 2-23** Defina y proporcione ejemplos de los siguientes términos:
- | | | |
|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| (a) OM de enlace | (b) OM de antienlace | (c) orbital atómico híbrido |
| (d) enlace sigma | (e) enlace pi | (f) enlace doble |
| (g) enlace triple | (h) isómeros constitucionales | (i) isómeros <i>cis-trans</i> |
| (j) estereoisómeros | (k) momento dipolar de enlace | (l) momento dipolar molecular |
| (m) fuerzas dipolo-dipolo | (n) fuerzas de London | (o) enlace por puente de hidrógeno |
| (p) líquidos miscibles | (q) hidrocarburos | (r) grupo alquilo |
| (s) grupo funcional | | |
- 2-24** Dé una definición y un ejemplo para cada clase de compuestos orgánicos.
- | | | |
|--------------|----------------------------|-----------------------|
| (a) alcano | (b) alqueno | (c) alquino |
| (d) alcohol | (e) éter | (f) cetona |
| (g) aldehído | (h) hidrocarburo aromático | (i) ácido carboxílico |
| (j) éster | (k) amina | (l) amida |
| (m) nitrilo | | |
- 2-25** Si el átomo de carbono del CH_2Cl_2 fuera plano, existirían dos estereoisómeros. El átomo de carbono del CH_2Cl_2 en realidad es tetraédrico. Haga un modelo de este compuesto y determine si existe algún estereoisómero del CH_2Cl_2 .



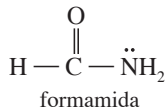
- 2-26** El ciclopropano (C_3H_6 , un anillo de tres miembros) es más reactivo que la mayoría de los demás cicloalcanos.
- (a) Dibuje una estructura de Lewis para el ciclopropano.
 - (b) Compare los ángulos de enlace de los átomos de carbono en el ciclopropano con los de un alcano acíclico (no cíclico).
 - (c) Explique por qué el ciclopropano es tan reactivo.
- 2-27** Para cada uno de los siguientes compuestos,
1. Dé la hibridación y los ángulos aproximados de enlace alrededor de cada átomo, con excepción del hidrógeno.
 2. Dibuje un diagrama tridimensional, incluidos todos los pares de electrones no enlazados.
- | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| (a) H_3O^+ | (b) ^-OH | (c) CH_2CHCN |
| (d) $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ | (e) $[\text{CH}_3\text{NH}_3]^+$ | (f) CH_3COOH |
| (g) CH_3CHNH | (h) CH_3OH | (i) CH_2O |

2-28 Para cada uno de los siguientes compuestos e iones,

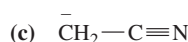
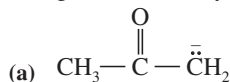
1. Dibuje una estructura de Lewis.
 2. Muestre los tipos de orbitales que se traslapan para formar cada enlace.
 3. Dé los ángulos aproximados de enlace alrededor de cada átomo, con excepción del hidrógeno.
- (a) $[\text{NH}_2]^-$ (b) $[\text{CH}_2\text{OH}]^+$ (c) $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CH}_3$
 (d) $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$ (e) $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CHO}$ (f) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CN}$



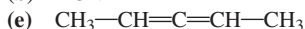
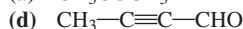
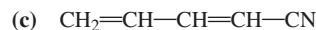
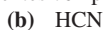
2-29 En la mayoría de las aminas, el átomo de nitrógeno tiene una hibridación sp^3 , estructura piramidal y ángulos de enlace cercanos a los 109° . En el caso de la formamida, se ha encontrado que el átomo de nitrógeno es plano, con ángulos de enlace cercanos a los 120° . Explique este hallazgo sorprendente. (Pista: considere las formas de resonancia y el traslape necesario en ellas).



2-30 Prediga la hibridación y geometría de los átomos de carbono y nitrógeno de los siguientes iones. (Pista: resonancia).



2-31 Dibuje los orbitales de los enlaces pi en los siguientes compuestos:

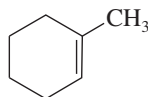


2-32 (a) Dibuje la estructura del *cis*- $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ y muestre el enlace pi con su geometría adecuada.

(b) Encierre en un círculo los seis átomos coplanares de este compuesto.

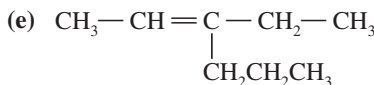
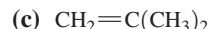
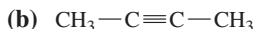
(c) Dibuje el isómero *trans* y encierre en un círculo los átomos coplanares. ¿Aún son seis?

(d) Encierre en un círculo los átomos coplanares de la siguiente estructura.

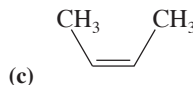
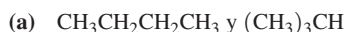


2-33 En el caso del 2-pentino ($\text{CH}_3\text{CCCH}_2\text{CH}_3$) hay cuatro átomos en línea recta. Utilice líneas punteadas y cuñas para hacer una representación tridimensional de esta molécula, y encierre en un círculo los cuatro átomos que están en línea recta.

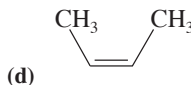
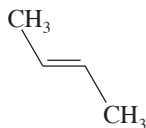
2-34 ¿Cuáles de los siguientes compuestos presentan isomería *cis-trans*? Dibuje los isómeros *cis* y *trans* de aquellos que la presentan.



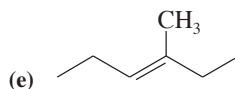
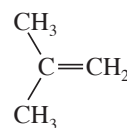
2-35 Mencione las relaciones entre los siguientes pares de estructuras. Las relaciones posibles son: mismo compuesto, isómeros *cis-trans*, isómeros constitucionales (estructurales), no son isómeros (fórmula molecular distinta).



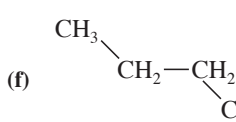
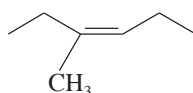
y



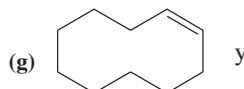
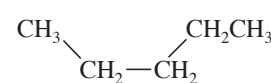
y



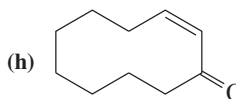
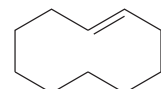
y



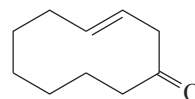
y



y



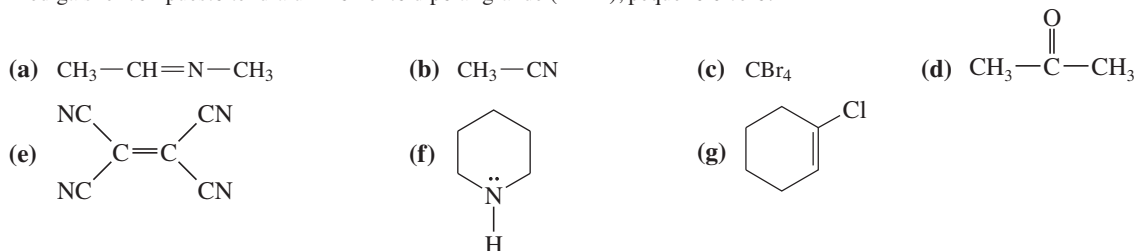
y



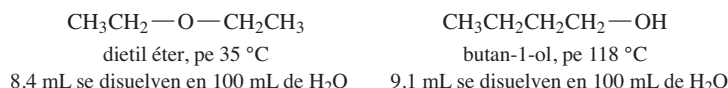
2-36 El dióxido de azufre tiene un momento dipolar de 1.60 D. El dióxido de carbono tiene un momento dipolar igual a cero, aun cuando los enlaces $\text{C}=\text{O}$ son más polares que los enlaces $\text{S}=\text{O}$. Explique esta contradicción aparente.

2-37 Para cada uno de los siguientes compuestos,

1. Dibuje la estructura de Lewis.
2. Diga cómo es que los momentos dipolares de enlace (y aquellos de cualesquier pares de electrones no enlazados) contribuyen al momento dipolar molecular.
3. Prediga si el compuesto tendrá un momento dipolar grande (>1 D), pequeño o cero.

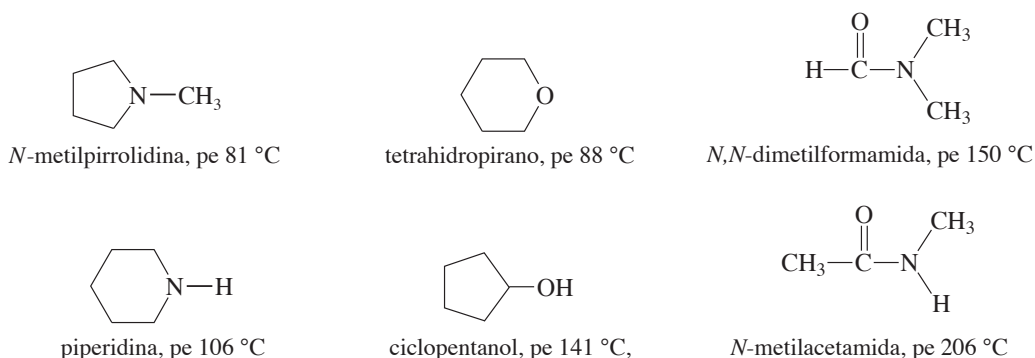


2-38 El dietil éter y el 1-butanol son isómeros y tiene solubilidades parecidas en agua. Sin embargo, sus puntos de ebullición son muy diferentes. Explique por qué estos dos compuestos tienen propiedades de solubilidad parecidas pero puntos de ebullición demasiado distintos.

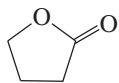
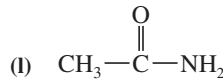


2-39 La *N*-metilpirrolidina tiene un punto de ebullición de 81°C y la piperidina tiene uno de 106°C .

- Explique esta gran diferencia (25°C) en el punto de ebullición de estos dos isómeros.
- El tetrahidropirano tiene un punto de ebullición de 88°C y el ciclopentanol uno de 141°C . Estos dos isómeros tienen una diferencia entre sus puntos de ebullición de 53°C . Explique por qué los dos isómeros que contienen oxígeno tienen una diferencia mucho más grande en sus puntos de ebullición que los isómeros de las dos aminas.
- La *N,N*-dimetilformamida tiene un punto de ebullición de 150°C y la *N*-metilacetamida tiene uno de 206°C , lo que da una diferencia de 56°C . Explique por qué estos dos isómeros nitrogenados tienen una diferencia mucho más grande en sus puntos de ebullición que los isómeros de las dos aminas. También explique por qué estas dos amidas tienen puntos de ebullición más elevados que cualquiera de los otros cuatro compuestos mencionados (dos aminas, un éter y un alcohol).



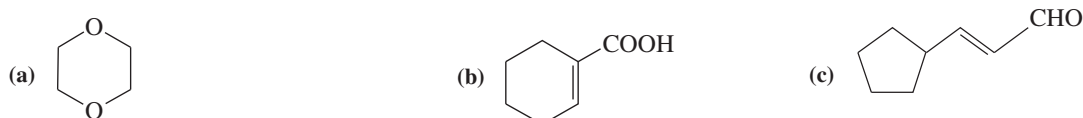
2-40 ¿Cuáles de los siguientes compuestos puros pueden formar enlaces por puente de hidrógeno? ¿Cuáles pueden formar enlaces por puente de hidrógeno con agua?

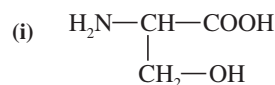
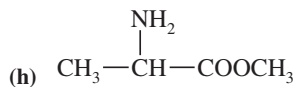
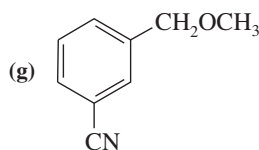
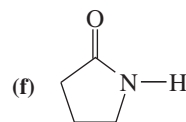
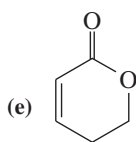
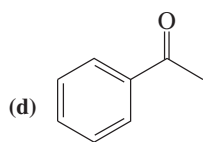
- | | | |
|---|---|---|
| (a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$ | (b) $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ | (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ |
| (d) $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ | (e) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ | (f) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| (g) CH_3COCH_3 | (h) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ | (i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ |
| (j)  | (k)  | (l)  |

2-41 Prediga cuáles compuestos de cada par tiene el punto de ebullición más alto. Explique su predicción.

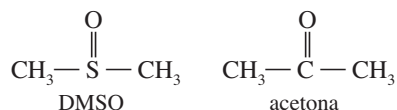
- | | |
|---|--|
| (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ | (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| (c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ | (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ |

2-42 Encierre en un círculo los grupos funcionales de las siguientes estructuras. Mencione a qué clase (o clases) de compuesto pertenecen éstas.



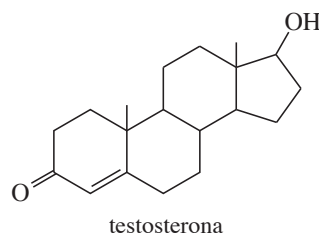
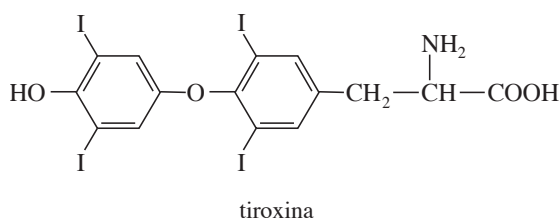
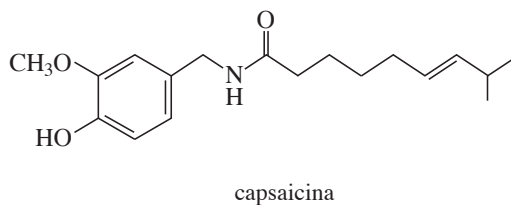
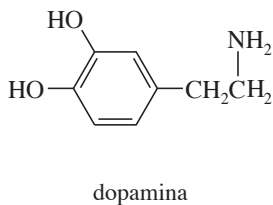
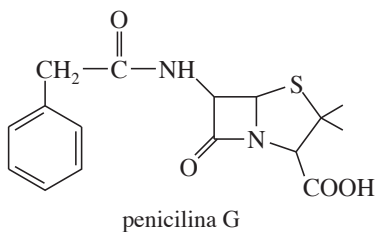


- 2-43** El dimetil sulfóxido (DMSO) se ha utilizado como ungüento antiinflamatorio para caballos de carrera. El DMSO y la acetona parecen tener estructuras similares, pero el átomo de carbono del C=O en la acetona es plano, mientras que el átomo de azufre del S=O en el DMSO es piramidal. Dibuje estructuras de Lewis para el DMSO y la acetona, prediga sus hibridaciones y explique estas observaciones.

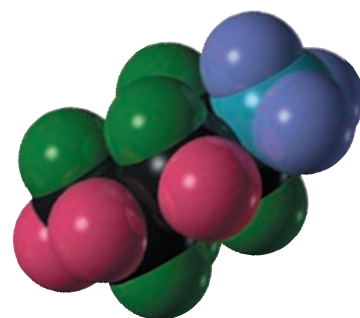


- 2-44** Muchos compuestos presentes en la naturaleza contienen más de un grupo funcional. Identifique los grupos funcionales de los siguientes compuestos:

- (a) La penicilina G es un antibiótico natural.
- (b) La dopamina es el neurotransmisor del que se carece cuando se presenta la enfermedad de Parkinson.
- (c) La capsaicina da el sabor picante a los chiles.
- (d) La tiroxina es la hormona principal de la tiroides.
- (e) La testosterona es una hormona sexual masculina.



3

ESTRUCTURA Y
ESTEREOQUÍMICA
DE LOS ALCANOS

Un **alcano** es un hidrocarburo que sólo contiene enlaces sencillos.

Los alcanos forman la clase más sencilla y menos reactiva de los compuestos orgánicos, ya que sólo contienen hidrógeno y carbono con hibridación sp^3 , y no tienen grupos funcionales reactivos. Los alcanos no tienen enlaces dobles o triples, y tampoco heteroátomos (átomos distintos al carbono e hidrógeno). Son ácidos y bases muy débiles, así como electrófilos y nucleófilos muy débiles. Aunque los alcanos experimentan reacciones como el craqueo térmico y la combustión a altas temperaturas, son mucho menos reactivos que otras clases de compuestos que tienen grupos funcionales.

Los hidrocarburos se clasifican de acuerdo con sus enlaces (sección 2-12), como lo muestra la tabla 3-1. Los alcanos sólo tienen enlaces sencillos. Un hidrocarburo que tiene un enlace doble (como el etileno), es un *alqueno*. Si un hidrocarburo tiene un enlace triple (como el acetileno), es un *alquino*. Los hidrocarburos con anillos aromáticos (parecidos al benceno) se conocen como *hidrocarburos aromáticos*.

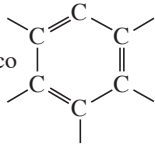
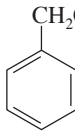
Se dice que un hidrocarburo sin enlaces dobles o triples está **saturado** ya que tiene el número máximo de hidrógenos enlazados. Entonces, otra forma de describir a los *alcanos* es como la clase de **hidrocarburos saturados**.

3-1

Clasificación de
los hidrocarburos
(repaso)

TABLA 3-1

Clasificaciones de los hidrocarburos

Tipo de compuesto	Grupo funcional	Ejemplo
alcanos	ninguno (sin enlaces dobles o triples)	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$, propano
alquenos	$\text{>C}=\text{C}<$ enlace doble	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_3$, propeno
alquinos	$-\text{C}\equiv\text{C}-$ enlace triple	$\text{H} - \text{C}\equiv\text{C} - \text{CH}_3$, propino
aromáticos	anillo bencénico 	 etilbenceno

3-2

Fórmulas moleculares de los alcanos

La tabla 3-2 muestra las estructuras y fórmulas de los primeros 20 alcanos sin ramificaciones. Cualquier isómero de estos compuestos tiene la misma fórmula molecular, aun cuando sus estructuras sean diferentes. Observe cómo las fórmulas moleculares aumentan en dos átomos de hidrógeno cada vez que se añade un átomo de carbono.

Las estructuras de los alcanos de la tabla 3-2 están escritas a propósito como cadenas de grupos $\text{—CH}_2\text{—}$ (**grupos metileno**), y cada una termina con un átomo de hidrógeno. Ésta es la fórmula general de los alcanos sin ramificaciones (de cadena lineal). Estos alcanos sólo difieren en el número de grupos metileno en la cadena. Si la molécula tiene n átomos de carbono, debe contener $(2n + 2)$ átomos de hidrógeno. La figura 3-1 muestra cómo aparece este patrón en las estructuras y cómo deriva en las fórmulas con la forma $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$.

Una serie de compuestos, como los alcanos sin ramificaciones, que sólo difieren en el número de grupos $\text{—CH}_2\text{—}$ se conoce como *serie homóloga*, y los miembros individuales de la serie se llaman **homólogos**. Por ejemplo, el butano es un homólogo del propano, y ambos son homólogos del hexano y el decano.

Aunque hemos deducido la fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ utilizando a los n -alcanos, ésta también se aplica a los alcanos ramificados. Cualquier isómero de uno de estos n -alcanos tiene la misma fórmula molecular. Así como el butano y el pentano siguen la regla $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$ sus isómeros ramificados, isobutano, isopentano y neopentano también la siguen.

PROBLEMA 3-1

A partir de la fórmula general de los alcanos,

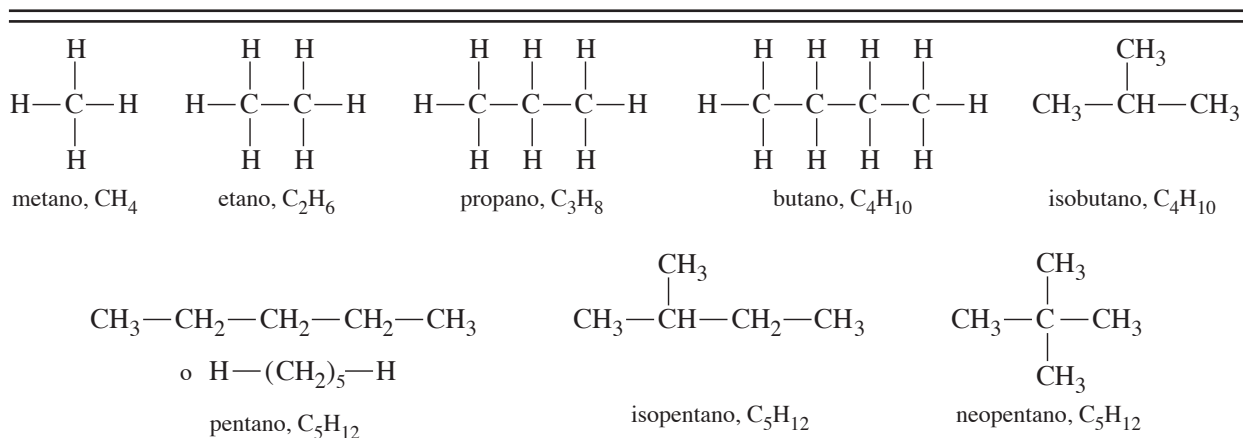
- Prediga la fórmula molecular del alcano de cadena lineal C_{28} .
- Prediga la fórmula molecular del 4,6-dietil-12-(3,5-dimetil-octil)triacontano, un alcano que contiene 44 átomos de carbono.

TABLA 3-2

Fórmulas y propiedades físicas de los alcanos no ramificados, llamados n -alcanos

Alcano	Número de carbonos	Estructura	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Punto de fusión (°C)	Densidad ^a
metano	1	$\text{H—CH}_2\text{—H}$	CH_4	−164	−183	0.55
etano	2	$\text{H—(CH}_2)_2\text{—H}$	C_2H_6	−89	−183	0.51
propano	3	$\text{H—(CH}_2)_3\text{—H}$	C_3H_8	−42	−189	0.50
butano	4	$\text{H—(CH}_2)_4\text{—H}$	C_4H_{10}	0	−138	0.58
pentano	5	$\text{H—(CH}_2)_5\text{—H}$	C_5H_{12}	36	−130	0.63
hexano	6	$\text{H—(CH}_2)_6\text{—H}$	C_6H_{14}	69	−95	0.66
heptano	7	$\text{H—(CH}_2)_7\text{—H}$	C_7H_{16}	98	−91	0.68
octano	8	$\text{H—(CH}_2)_8\text{—H}$	C_8H_{18}	126	−57	0.70
nonano	9	$\text{H—(CH}_2)_9\text{—H}$	C_9H_{20}	151	−51	0.72
decano	10	$\text{H—(CH}_2)_{10}\text{—H}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}$	174	−30	0.73
undecano	11	$\text{H—(CH}_2)_{11}\text{—H}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{24}$	196	−26	0.74
dodecano	12	$\text{H—(CH}_2)_{12}\text{—H}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}$	216	−10	0.75
tridecano	13	$\text{H—(CH}_2)_{13}\text{—H}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}$	235	−5	0.76
tetradecano	14	$\text{H—(CH}_2)_{14}\text{—H}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}$	254	6	0.76
pentadecano	15	$\text{H—(CH}_2)_{15}\text{—H}$	$\text{C}_{15}\text{H}_{32}$	271	10	0.77
hexadecano	16	$\text{H—(CH}_2)_{16}\text{—H}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	287	18	0.77
heptadecano	17	$\text{H—(CH}_2)_{17}\text{—H}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{36}$	303	23	0.76
octadecano	18	$\text{H—(CH}_2)_{18}\text{—H}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}$	317	28	0.76
nonadecano	19	$\text{H—(CH}_2)_{19}\text{—H}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{40}$	330	32	0.78
icosano	20	$\text{H—(CH}_2)_{20}\text{—H}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{42}$	343	37	0.79
triacontano	30	$\text{H—(CH}_2)_{30}\text{—H}$	$\text{C}_{30}\text{H}_{62}$	>450	66	0.81

^a Las densidades están dadas en g/mL a 20 °C, con excepción del metano y el etano, cuyas densidades están dadas a la temperatura de sus puntos de ebullición.



■ FIGURA 3-1

Ejemplos de la fórmula molecular general de los alcanos, $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$.

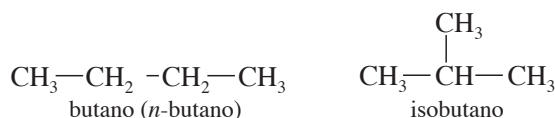
Los nombres *metano*, *etano*, *propano* y *butano* tienen raíces históricas. A partir del pentano, los alcanos se nombran utilizando el prefijo griego que corresponde al número de átomos de carbono, más el sufijo *-ano* para identificar la molécula como un alcano. La tabla 3-2 da los nombres y las propiedades físicas de los *n*-alcanos de hasta 20 átomos de carbono.

3-3

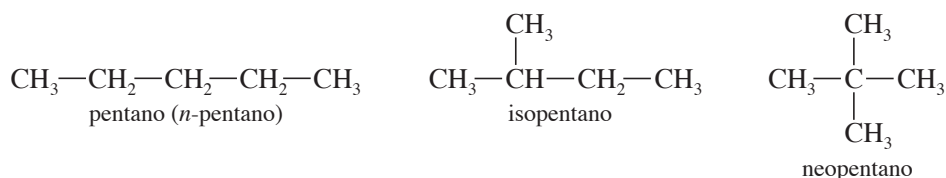
Nomenclatura de los alcanos

3-3A Nombres comunes

Si todos los alcanos tuvieran estructuras sin ramificaciones (lineales), su nomenclatura sería sencilla. Sin embargo, la mayoría de los alcanos tienen isómeros estructurales de posición y necesitamos una manera de nombrar los distintos isómeros. Por ejemplo, existen dos isómeros con la fórmula C_4H_{10} . El isómero no ramificado es llamado simplemente *butano* (o *n-butano*, lo que significa butano “normal”), y el isómero ramificado se conoce como *isobutano*, que significa un “isómero del butano.”



Los tres isómeros del C_5H_{12} se conocen como *pentano* (o *n-pentano*), *isopentano* y *neopentano*.



El *isobutano*, *isopentano* y *neopentano* son **nombres comunes** o **nombres triviales**, lo que significa que son nombres históricos que surgen del uso común. Sin embargo, los nombres comunes no pueden describir con facilidad a las moléculas más grandes y más complicadas que tienen muchos isómeros. El número de isómeros para cualquier fórmula molecular crece rápidamente conforme aumenta el número de átomos de carbono. Por ejemplo, hay 5 isómeros estructurales del hexano, 18 del octano ¡y 75 del decano! Necesitamos un sistema de nomenclatura que nos permita nombrar moléculas complicadas sin tener que memorizar cientos de estos nombres comunes históricos.

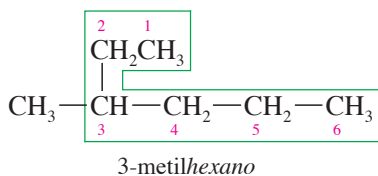
3-3B Nombres sistemáticos o de la IUPAC

En 1892, un grupo de químicos que representaban diferentes países del mundo se reunieron para idear un sistema para nombrar compuestos que fuera fácil de utilizar y que requiriera el mínimo de memorización, pero que fuera lo suficientemente flexible para nombrar incluso a los compuestos orgánicos más complicados. Ésta fue la primera reunión del grupo que después se conoció como Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry, abreviada como **IUPAC**). Este grupo internacional desarrolló y detalló un sistema de nomenclatura que llamamos las **Reglas IUPAC**. Estas reglas son aceptadas alrededor del mundo como el método estándar para nombrar a los compuestos orgánicos. Los nombres que se generan utilizando este sistema se conocen como **nombres IUPAC** o **nombres sistemáticos**.

El sistema IUPAC funciona de manera consistente para nombrar muchas familias distintas de compuestos. Analizaremos con detalle los nombres de los alcanos, y luego extendemos estas reglas a otros tipos de compuestos, conforme los vayamos encontrando. El sistema IUPAC utiliza la cadena más larga de átomos de carbono como la cadena principal, la cual es numerada para dar las posiciones de cadenas laterales. Cuatro reglas rigen este proceso.

REGLA 1: LA CADENA PRINCIPAL La primera regla de nomenclatura da el nombre base del compuesto.

Encuentre la cadena continua más larga de átomos de carbono, y utilice el nombre de esta cadena como el nombre base del compuesto.

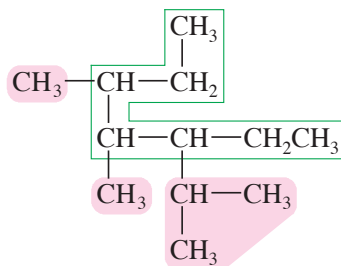


Por ejemplo, la cadena más larga de átomos de carbono en el compuesto de la izquierda contiene seis átomos de carbono, por lo que el compuesto se nombra como un derivado del *hexano*. La cadena más larga rara vez se dibuja horizontalmente; observe detenidamente para encontrarla.

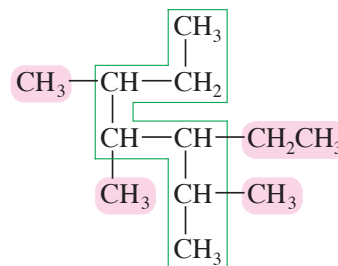
Los grupos unidos a la cadena principal se conocen como **sustituyentes** ya que son sustitutos en la cadena principal (están en lugar de un átomo de hidrógeno). *Cuando hay dos cadenas largas de igual longitud, utilice como cadena principal aquella con el mayor número de sustituyentes*. El siguiente compuesto contiene dos cadenas distintas de siete carbonos y se le nombra como un *heptano*. Elegimos la cadena de la derecha como la principal, debido a que tiene más sustituyentes (en rojo o rosa) unidos a ella.

Consejo para resolver problemas

Cuando busque la cadena continua más larga (para dar el nombre base), intente hallar todas las cadenas diferentes con la misma longitud. Con frecuencia la cadena más larga con la mayor cantidad de sustituyentes no es evidente.



incorrecta
cadena de siete carbonos,
pero sólo tres sustituyentes

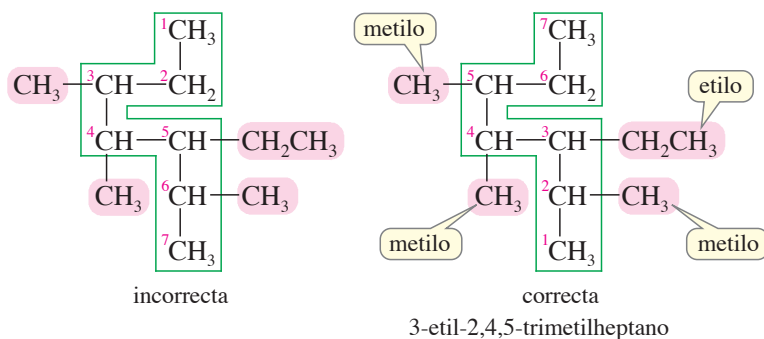


correcta
cadena de siete carbonos,
cuatro sustituyentes

REGLA 2: NUMERAR LA CADENA PRINCIPAL Para dar las posiciones de los sustituyentes, asigne un número a cada átomo de carbono de la cadena principal.

Numere la cadena más larga, comenzando por el extremo de la cadena que se encuentre más cerca de un sustituyente.

Comenzamos a numerar a partir del extremo más cercano a una ramificación, de tal manera que los números de los carbonos sustituidos sean lo más bajos posible. En la estructura anterior del heptano, la del lado derecho, si numeramos de arriba hacia abajo, tenemos la primera ramificación en el C3 (átomo de carbono 3), pero si numeramos de abajo hacia arriba, tenemos la primera ramificación en el C2. Numerar de abajo hacia arriba es lo correcto. (Si cada extremo tuviera un sustituyente a la misma distancia, iniciaríamos en el extremo que estuviera más cercano al segundo punto de ramificación.)



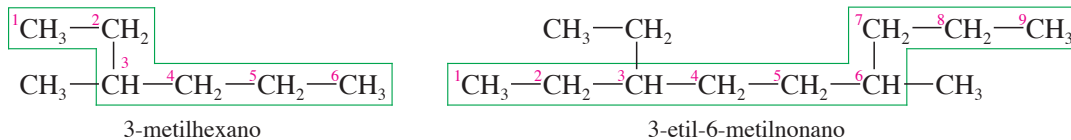
REGLA 3: NOMBRAR LOS GRUPOS ALQUILO Después, nombre a los grupos sustituyentes.

Nombre a los grupos sustituyentes unidos a la cadena más larga como **grupos alquilo**. Dé la posición de cada grupo alquilo mediante el número del átomo de carbono de la cadena principal al que está unido.

Los grupos alquilo se nombran reemplazando el sufijo *-ano* del nombre del alcano por *-ilo*. El *metano* se convierte en *metilo*; el *etano* en *etilo*. Es probable que encuentre la palabra *amilo*, la cual es un término arcaico para el grupo pentilo (cinco carbonos).

CH_4	metano	CH_3-	grupo metilo
CH_3-CH_3	etano	CH_3-CH_2-	grupo etilo
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	propano	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	grupo propilo
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	butano	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$	grupo butilo
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	pentano	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$	grupo pentilo (grupo <i>n</i> -amilo)

Los siguientes alcanos muestran el uso de la nomenclatura de los grupos alquilo.



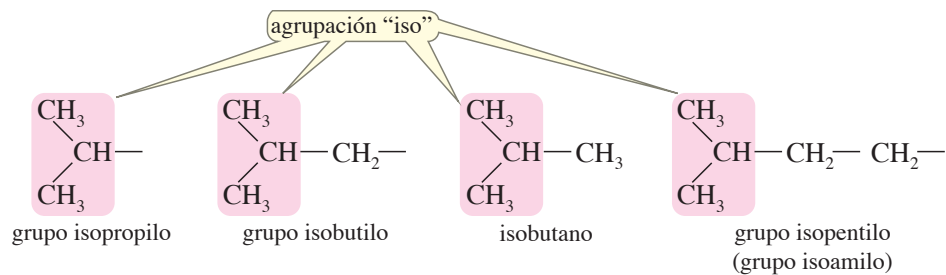
La figura 3-2 presenta los nombres de los grupos alquilo más comunes, aquellos que tienen hasta cuatro átomos de carbono. Los grupos *propilo* y *butilo* son simples grupos alquilo sin ramificaciones de tres y cuatro carbonos, respectivamente. En algunas ocasiones estos grupos se nombran como grupos “*n*-propilo” y “*n*-butilo”, para diferenciarlos de otras clases de grupos propilo y butilo (ramificados).

<i>Un carbono</i>		<i>Dos carbonos</i>		<i>Tres carbonos</i>	
CH_3-	grupo metilo	CH_3-CH_2-	grupo etilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	grupo propilo (o “grupo <i>n</i> -propilo”)
				$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	grupo isopropilo
<i>Cuatro carbonos</i>					
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	grupo butilo (o “grupo <i>n</i> -butilo”)	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	grupo isobutilo	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$	grupo <i>sec</i> -butilo
				$\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$	grupo <i>ter</i> -butilo (o “grupo <i>t</i> -butilo”)

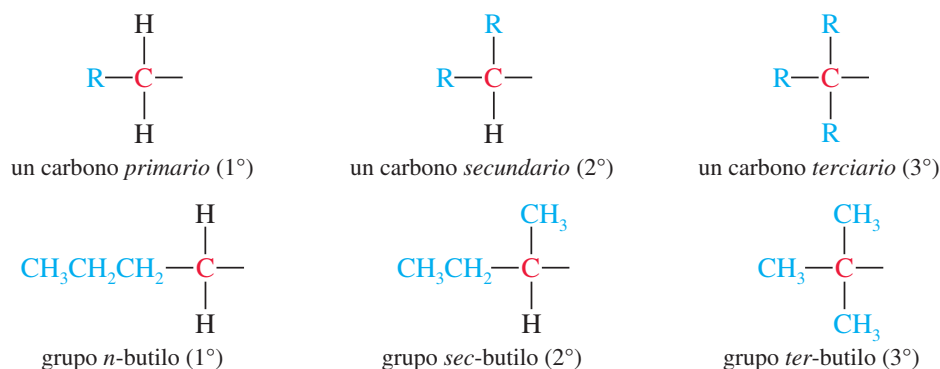
■ FIGURA 3-2

Algunos grupos alquilo comunes.

Los grupos alquilo ramificados más sencillos por lo general se conocen por sus nombres comunes. Los grupos isopropilo e isobutilo tienen una característica de grupo, “iso” ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), tal como en el isobutano.



Los nombres de los grupos butilo *secundario* (*sec*-butilo) y butilo *terciario* (*ter*-butilo o *t*-butilo) se basan en el **grado de sustitución original del alquilo** del átomo de carbono unido a la cadena principal. En el caso del *sec*-butilo, el átomo de carbono enlazado a la cadena principal es **secundario** (2°), o está enlazado a otros dos átomos de carbono. En el grupo *ter*-butilo, es **terciario** (3°), o está enlazado a otros tres átomos de carbono. Tanto en el caso del grupo *n*-butilo como en el del grupo isobutilo, los átomos de carbono enlazados a la cadena principal son **primarios** (1°), están enlazados originalmente sólo a un átomo de carbono.

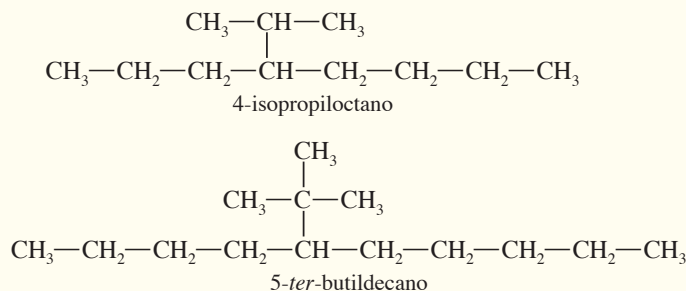


PROBLEMA RESUELTO 3-1

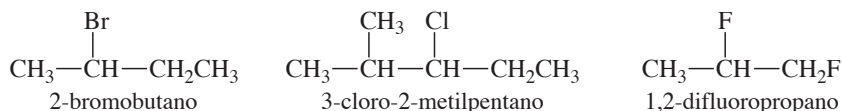
Muestre las estructuras del 4-isopropiloctano y del 5-*ter*-butildecano.

SOLUCIÓN

El 4-isopropiloctano tiene una cadena de ocho carbonos, con un grupo isopropilo en el cuarto carbono. El 5-*ter*-butildecano tiene una cadena de diez carbonos, con un grupo *ter*-butilo en el quinto de ellos.

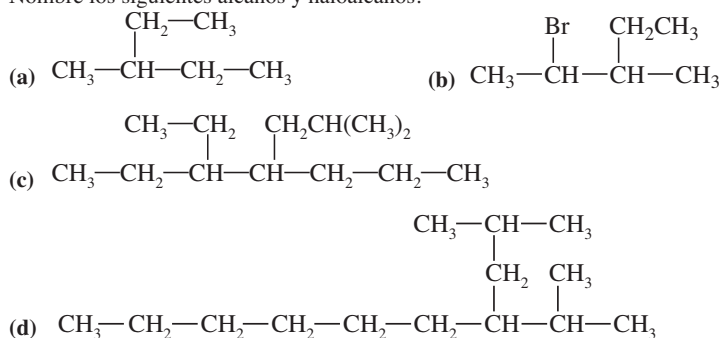


Los haloalcanos pueden nombrarse igual que los alcanos, y tratar al átomo de halógeno como un sustituyente. Los sustituyentes halógenos se nombran como *fluoro*-, *cloro*-, *bromo*- y *yodo*.



PROBLEMA 3-2

Nombre los siguientes alcanos y haloalcanos.

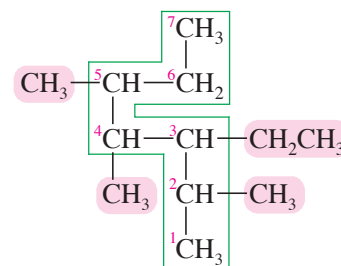


REGLA 4: ORGANIZAR GRUPOS MÚLTIPLES La última regla es sobre cómo nombrar compuestos con más de un sustituyente.

Cuando estén presentes dos o más sustituyentes, menciónelos en orden alfabético. Si hay dos o más sustituyentes alquilo *iguales*, utilice los prefijos *di-*, *tri-*, *tetra-*, etcétera, para evitar repetir el nombre del grupo alquilo.

di- significa 2 *penta-* significa 5
tri- significa 3 *hexa-* significa 6
tetra- significa 4

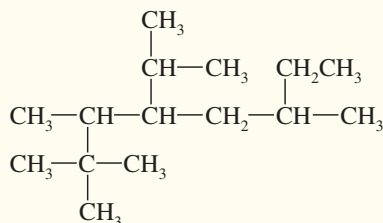
A través de esta regla podemos generar los nombres de algunas estructuras complicadas. Terminemos dándole nombre al heptano de la página 86. Este compuesto de la derecha tiene un grupo etilo en el C3 y tres grupos metilo en los C2, C4 y C5. El grupo etilo se menciona antes que los grupos metilo, por orden alfabético.



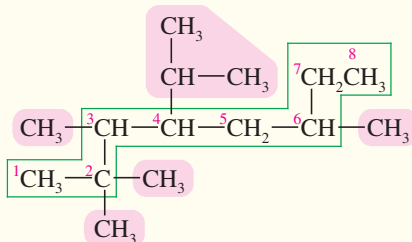
3-etil-2,4,5-trimetilheptano

PROBLEMA RESUELTO 3-2

Dé un nombre sistemático (IUPAC) para el siguiente compuesto.

**SOLUCIÓN**

La cadena más larga tiene ocho átomos de carbono, por lo que este compuesto se nombra como un octano. Si numeramos de izquierda a derecha, tenemos la primera ramificación en el C2; si numeramos de derecha a izquierda, tenemos la primera ramificación en el C3, por lo que numeraremos de izquierda a derecha.



Hay cuatro grupos metilo: dos en el C2, uno en el C3 y otro en el C6. Estos cuatro grupos se nombrarán como “2,2,3,6-tetrametil...” Hay un grupo isopropilo en el C4. Si ordenamos alfabéticamente a los grupos isopropilo y metilo tenemos,

4-isopropil-2,2,3,6-tetrametiloctano

Consejo para resolver problemas

Recuerde los grupos alquilo de la figura 3-2; los encontrará muchas veces durante este curso.

Consejo para resolver problemas

Cuando se ordena alfabéticamente a los sustituyentes, el prefijo *iso-* se utiliza como parte del nombre del grupo alquilo, pero no los prefijos separados con guiones. Entonces, el *isobutilo* se ordena de acuerdo con la *i*, pero *n-butilo*, *tert-butilo*, y *sec-butilo* se ordenan con respecto a la *b*. Los prefijos que hacen referencia a números *di-*, *tri-*, *tetra-*, etc. se ignoran al ordenar alfabéticamente.

RESUMEN Reglas para nombrar los alcanos

Para nombrar un alcano, siga las reglas que mencionamos a continuación:

1. Encuentre la cadena continua más larga de átomos de carbono y utilícela como el nombre base al final del nombre correspondiente.
2. Numere la cadena más larga, comenzando por el extremo que se encuentre más cerca de una ramificación.
3. Nombre los sustituyentes de la cadena más larga (como grupos alquilo). Dé la posición de cada sustituyente por medio del número del átomo de carbono de la cadena principal al que está unido, seguido de un guión.
4. Cuando haya dos o más sustituyentes, menciónelos en orden alfabético. Si hay dos o más sustituyentes alquilo *iguales*, utilice los prefijos *di-*, *tri-*, *tetra-*, etcétera (los cuales se ignoran para ordenar alfabéticamente), para evitar repetir el nombre del grupo alquilo.

Consejo para resolver problemas

Siempre compare el número total de átomos de carbono en el nombre con el número en la estructura para asegurarse de que coinciden. Por ejemplo, un *isopropildimetiloctano* debe tener $3 + 2 + 8$ átomos de carbono.

Consejo para resolver problemas

Para dibujar todos los alcanos de una fórmula molecular dada, comience con una cadena lineal o cadena principal, luego continúe con cadenas más cortas con más ramificaciones. Por ejemplo, para dibujar todos los alcanos de fórmula C_6H_{14} , comience con una cadena de 6 carbonos, luego con una cadena de 5 con un grupo metilo en cada posición posible. Después dibuje una cadena de 4 carbonos con un grupo etilo en cada posición posible, seguido de dos metilos en todas las combinaciones aceptables. Para evitar estructuras duplicadas, nombre cada compuesto y si el nombre se repite, ha duplicado una estructura o ha nombrado algo incorrectamente.

PROBLEMA 3-3

Escriba las estructuras de los siguientes compuestos.

- (a) 3-etil-4-metilhexano (b) 3-etil-5-isobutil-3-metilnonano
(c) 4-*ter*-butil-2-metilheptano (d) 5-isopropil-3,3,4-trimetiloctano

PROBLEMA 3-4

Escriba los nombres sistemáticos IUPAC de los siguientes compuestos.

- (a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$ (b) $CH_3-C(CH_3)_2-CH_3$
(c) $CH_3CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)_2$ (d) $CH_3-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_3$
(e) $CH_3CH_2CH(C(CH_3)_3)CH(CH_3)CH_3$ (f) $CH_3-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-CH_2CH_2CH_3$
(g) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$

PROBLEMA 3-5

Escriba las estructuras y los nombres de

- (a) los cinco isómeros del C_6H_{14} (b) los nueve isómeros del C_7H_{16}

Sustituyentes complejos Los grupos alquilo complejos se nombran mediante un método sistemático, en el que se utiliza la cadena alquilo más larga como la base del grupo alquilo. El grupo alquilo base se numera a partir del átomo de carbono (“carbono cabeza”) que está enlazado a la cadena principal. Los sustituyentes del grupo alquilo base se mencionan con los números correspondientes, y se utilizan paréntesis para resaltar el nombre del grupo alquilo complejo. Los siguientes ejemplos ilustran el método sistemático para nombrar grupos alquilo complejos.

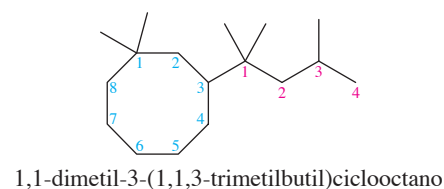
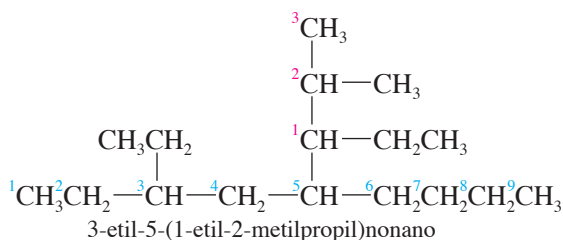
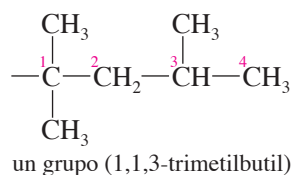
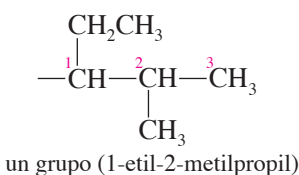
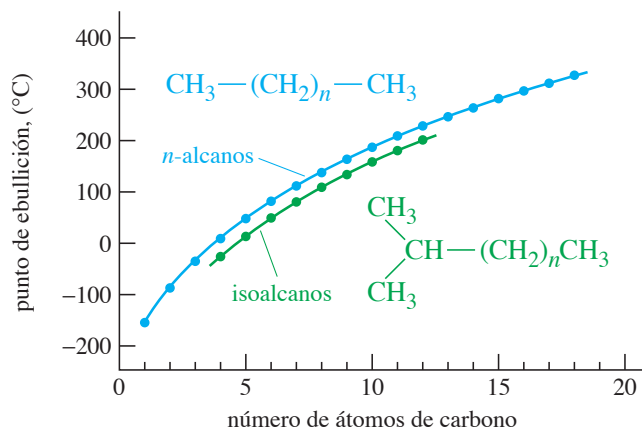


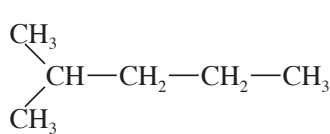
FIGURA 3-3

Puntos de ebullición de los alcanos. Los puntos de ebullición de los alcanos no ramificados (azul) son comparados con los correspondientes a algunos alcanos ramificados (verde). Como sus áreas superficiales son más pequeñas, los alcanos ramificados tienen puntos de ebullición más bajos que los alcanos no ramificados.

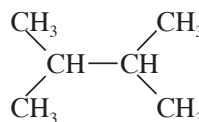


de carbono no se compactan tan bien, y funden a temperaturas más bajas. La gráfica en forma de sierra que representa a los puntos de fusión se suaviza si dibujamos una línea para los alcanos con números pares de átomos de carbono y otra para los que tienen números impares, líneas roja y verde, respectivamente.

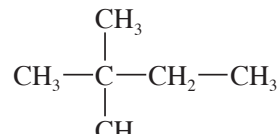
La ramificación de la cadena también afecta al punto de fusión del alcano. Un alcano ramificado por lo general funde a una temperatura *más* que el *n*-alcano con el mismo número de átomos de carbono. La ramificación de un alcano le da una estructura tridimensional más compacta, la cual se cohesiona más fácilmente para formar una estructura sólida y aumenta el punto de fusión. Los puntos de ebullición y fusión de tres isómeros con la fórmula C_6H_{14} muestran que los puntos de ebullición disminuyen y los puntos de fusión aumentan conforme la forma de la molécula se vuelve más ramificada y compacta.



pe 60 °C
pf -154 °C



pe 58 °C
pf -135 °C



pe 50 °C
pf -98 °C

PROBLEMA 3-9

Clasifique cada conjunto de compuestos en orden creciente de su punto de ebullición.

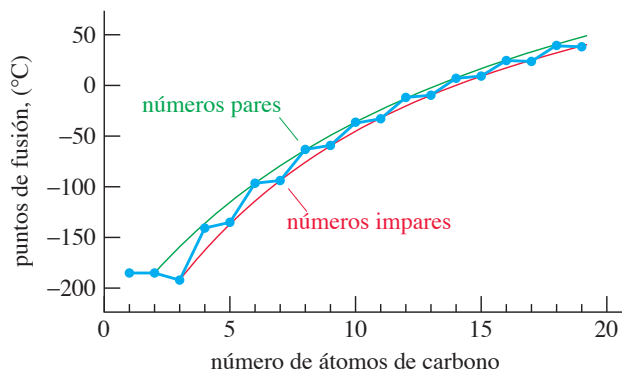
- (a) hexano, octano y decano
(b) octano, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

PROBLEMA 3-10

Repita el problema 3-9, pero ahora clasifique a los compuestos en orden creciente de su punto de fusión.

FIGURA 3-4

Puntos de fusión de los alcanos. La curva de los puntos de fusión de los *n*-alcanos con números pares de átomos de carbono es ligeramente más elevada que la curva de los alcanos con números impares.



La destilación del petróleo separa a los alcanos en fracciones con puntos de ebullición similares. Estas fracciones se destinan a diversos usos, de acuerdo con sus propiedades físicas tales como la volatilidad y la viscosidad.

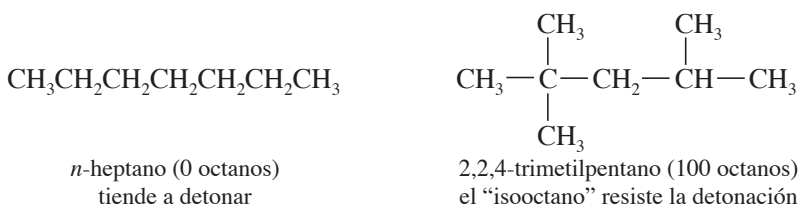
3-5A Usos más importantes de los alcanos

C₁-C₂ El metano y el etano son gases a temperatura ambiente y presión atmosférica. Son difíciles de licuar, por lo que generalmente se manejan como gases comprimidos. Sin embargo, después de enfriarlos hasta temperaturas criogénicas (muy bajas) se vuelven líquidos. El *gas natural licuado*, constituido principalmente de metano, puede transportarse más fácilmente en camiones refrigerados tipo cisterna, que como gas comprimido.

C₃-C₄ El propano y el butano también son gases a temperatura y presión ambiente, pero se licuan fácilmente a esta temperatura y a presiones moderadas. Estos gases, con frecuencia obtenidos junto con el petróleo líquido, se almacenan en cilindros a baja presión, y es lo que conocemos como *gas licuado de petróleo (GLP)*. El propano y el butano son buenos combustibles, tanto para calefacción como para motores de combustión interna. Su combustión es limpia y rara vez se necesita equipo para el control de la contaminación. En muchas áreas agrícolas se utilizan propano y butano como combustibles de tractores porque son más económicos que la gasolina y el diesel. El propano y el butano han reemplazado de forma importante a los Freones® (vea la sección 6-3D) como propelentes en las latas de aerosoles. A diferencia de los alcanos, los propelentes Freon®, compuestos por clorofluorocarbonos, dañan la capa de ozono que protege la Tierra.

C₅-C₈ Los siguientes cuatro alcanos son líquidos volátiles que fluyen libremente. Los isómeros del pentano, hexano, heptano y octano son los compuestos principales de la gasolina. Su volatilidad es muy importante para este uso, debido a que los sistemas de inyección simplemente arrojan un chorro de gasolina en la válvula de admisión de aire mientras éste entra. Si la gasolina no se evaporara con facilidad, llegarían gotas al cilindro. La combustión de gotas no es tan eficiente como en el caso del vapor, por lo que el motor produciría humo por combustión incompleta y duraría poco.

Además de ser volátil, la gasolina debe resistir la combustión explosiva, potencialmente dañina, conocida como *detonación*. Las propiedades antidetonantes de la gasolina se miden por el **número de octano**, el cual se asigna comparando la gasolina con una mezcla de *n*-heptano (mal detonante) e isooctano (2,2,4-trimetilpentano, que no tiende a detonar). Para examinar la gasolina se utiliza un motor de prueba con proporciones de compresión distintas. Las proporciones de compresión elevadas inducen la detonación, por lo que la proporción de compresión se aumenta hasta que la detonación comienza. Existen tablas que muestran el porcentaje de isooctano en una mezcla de isooctano/heptano que detona con cualquier proporción de compresión dada. El número octano asignado a la gasolina es tan sólo el porcentaje de isooctano en una mezcla isooctano/heptano que detona a esa misma proporción de compresión.



C₉-C₁₆ Desde los nonanos (C₉) hasta los hexadecanos (C₁₆) son líquidos parcialmente viscosos con puntos de ebullición más elevados. Estos alcanos se utilizan en el queroseno, combustible para aviones y diesel. El **queroseno**, de estos combustibles el de punto de ebullición más bajo, alguna vez fue abundante, pero ahora es difícil de encontrar; es menos volátil que la gasolina y tiene menos tendencia a formar mezclas explosivas. El queroseno se utilizaba en lámparas y calentadores, los cuales usaban mechas para permitir la combustión de esta mezcla de hidrocarburos pesados. El combustible para aviones es parecido al queroseno, pero es mucho más refinado y huele menos.

El diesel no es muy volátil, por lo que no se evapora en la válvula de admisión de aire. En un motor diesel el combustible es rociado directamente al cilindro, justo en el punto más alto de la compresión. El aire caliente altamente comprimido que se encuentra en el cilindro ocasiona que el combustible, en un movimiento giratorio rápido, se queme rápido y se evapore. Algunos de los alcanos que conforman el diesel tienen puntos de congelación bastante elevados y podrían solidi-

3-5

Usos y fuentes de los alcanos



La combustión limpia que se lleva a cabo en los vehículos que funcionan con propano, ayuda a reducir la contaminación del aire en áreas urbanas.

La combustión incompleta de la gasolina y otros combustibles automotrices libera en la atmósfera cantidades importantes de compuestos orgánicos volátiles (COV). Los COV están formados por alcanos de cadena corta, alquenos, compuestos aromáticos y una variedad de otros hidrocarburos. Los COV forman parte de la contaminación del aire y contribuyen a enfermedades cardíacas y respiratorias.



La gran torre de destilación de la izquierda se utiliza para separar el petróleo en fracciones, según sus puntos de ebullición. El craqueo catalítico de la derecha utiliza catalizadores y temperaturas elevadas para separar moléculas grandes y formar unas más pequeñas.

ficarse en climas fríos. Esta solidificación parcial ocasiona que el diesel se convierta en una masa cerosa semisólida. Los propietarios de motores diesel que residen en climas fríos, durante el invierno mezclan una pequeña cantidad de gasolina con el diesel. La gasolina adicionada disuelve los alcanos congelados, los diluye y hace posible que sean bombeados hacia los cilindros.

C₁₆ y superiores Los alcanos con más de 16 átomos de carbono se utilizan con mayor frecuencia como lubricantes y combustibles para calefacción. A éstos algunas veces se les llama “minerales” combustibles porque provienen del petróleo, al cual en alguna época se le consideraba un mineral.

La “cera” de parafina no es una verdadera cera, sino una mezcla purificada de alcanos de alta masa molecular con puntos de fusión muy superiores a la temperatura ambiente. Las ceras reales son ésteres de cadena larga, los cuales explicaremos en el capítulo 25.

3-5B Fuentes de los alcanos. Refinación del petróleo

Los alcanos se derivan principalmente del petróleo y de sus subproductos. El *petróleo*, en ocasiones llamado *crudo*, se extrae de los pozos que llegan a los yacimientos que contienen restos de plantas prehistóricas. Los componentes principales del crudo son los alcanos, algunos aromáticos, y otros compuestos indeseables que contienen azufre y nitrógeno. La composición del petróleo y la cantidad de contaminantes que contiene varía de una fuente a otra; en una refinería deben ser muy cuidadosos en los ajustes para procesar un tipo particular de crudo. Debido a las distintas calidades, se pagan distintos precios por el crudo ligero de Arabia, el crudo del oeste de Texas y por otras clases de petróleo.

El primer paso en la refinación de petróleo es una cuidadosa destilación fraccionada. Los productos de esa destilación no son alcanos puros, sino mezclas de alcanos útiles con diversos puntos de ebullición. La tabla 3-3 muestra las fracciones más importantes que se obtienen de la destilación del petróleo.

Después de la destilación, el **craqueo catalítico** convierte algunas de las fracciones menos valiosas en productos más útiles. El craqueo catalítico involucra el calentamiento de los alcanos en presencia de materiales que catalizan la división de moléculas grandes para obtener unas más pequeñas. El craqueo se utiliza con frecuencia para convertir fracciones con puntos de ebullición más elevados en mezclas de alcanos que pueden combinarse con gasolina. Cuando el craqueo se realiza en presencia de hidrógeno (**hidrocraqueo**), el producto es una mezcla de alcanos libre de impurezas de azufre y nitrógeno. La siguiente reacción muestra el hidrocraqueo catalítico de una molécula de tetradecano en dos moléculas de heptano.



3-5C Gas natural. El metano

En alguna época se consideró al *gas natural* como un producto de desecho de la producción del petróleo, y se le destruía quemándolo. En la actualidad, el gas natural es un recurso natural igual de valioso que el petróleo, y se extrae y almacena alrededor del mundo. El gas natural está compuesto aproximadamente por un 70 por ciento de metano, 10 por ciento de etano y 15 por ciento de propano, según la fuente del gas; también están presentes pequeñas cantidades de otros hidrocarburos y contaminantes. El gas natural por lo general se encuentra arriba de los yacimientos de petróleo o de carbón, aunque también se llega a encontrar en lugares donde hay algo de petróleo o carbón recuperable. El gas natural se usa principalmente como combustible



El hidrato de metano, formado por moléculas de metano rodeadas por moléculas de agua, se forma a alta presión en el lecho marino helado. Cuando llega a la superficie, se funde rápidamente y libera el metano.

TABLA 3-3

Fraciones principales obtenidas por la destilación del petróleo crudo

Intervalo de ebullición (°C)	Número de carbonos	Fracción	Uso
menos de 30°	2–4	gas de petróleo	gas LP para calefacción
30°–180°	4–9	gasolina	combustible para automóviles
160°–230°	8–16	queroseno	calefacción y combustible para aviones
200°–320°	10–18	diesel	combustible para automóviles
300°–450°	16–30	aceite pesado	calefacción, lubricación
>300° (vacío)	>25	vaselina, “cera” de parafina,”	
residuos	>35	asfalto	

para calefacción doméstica y para generar electricidad. También es importante como material de partida en la producción de fertilizantes.

Aunque el metano que quemamos como gas natural tiene millones de años, se sintetizan otras 300 millones de toneladas por año (aproximadamente) de nuevo metano, a través de microorganismos que se encuentran en distintos lugares, como en el estómago de los animales herbívoros y en el fango del lecho marino. Casi todo el metano submarino es devorado por otros microorganismos, pero algo se escapa en forma de filtraciones. Las condiciones marítimas frías y de alta presión pueden favorecer la formación de **hidrato de metano**, el cual contiene moléculas individuales de metano atrapadas en el interior de cavidades formadas por moléculas de agua. Cuando el hidrato de metano llega a la superficie, rápidamente se funde y el metano o hidrato de metano escapa. Hoy en día no hay métodos prácticos para captar y utilizar el metano microbiano o hidrato de metano. Mucho de este metano llega a la atmósfera, en donde actúa como gas de efecto invernadero y contribuye al calentamiento global.

El metano es un gas de efecto invernadero más fuerte que el dióxido de carbono. Si todo el metano atrapado en los hidratos de metano repentinamente se liberara en la atmósfera (por ejemplo, por el calentamiento del océano), la velocidad del calentamiento global podría aumentar de manera drástica.

Los alcanos forman la clase menos reactiva de los compuestos orgánicos. Su baja reactividad se refleja en otro término que se utiliza para denominar a los alcanos: **parafinas**. El nombre *parafina* proviene de dos términos del latín, *parum*, que significa “muy poco”, y *affinis*, que significa “afinidad”. Los químicos descubrieron que los alcanos no reaccionan con ácidos o bases fuertes o con la mayoría de los demás reactivos. Atribuyeron esta baja reactividad a la falta de afinidad por los demás reactivos, por lo que los denominaron “parafinas”.

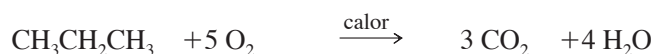
Las reacciones más útiles de los alcanos se llevan a cabo bajo condiciones drásticas o de temperaturas elevadas. Estas condiciones no son convenientes en un laboratorio, ya que se necesita equipo especializado, y la rapidez de la reacción es difícil de controlar. Las reacciones de los alcanos generalmente forman mezclas de productos que son difíciles de separar. Sin embargo, estas mezclas pueden ser comercialmente importantes para una industria, en donde los productos pueden ser separados y vendidos de manera individual. Métodos nuevos de funcionalización selectiva en algún momento podrían cambiar este escenario. Sin embargo, por el momento las siguientes reacciones de los alcanos rara vez se ven en aplicaciones de laboratorio, aunque se utilizan mucho en la industria química e incluso en los hogares y automóviles.

3-6A Combustión

La **combustión** es una oxidación rápida que ocurre a temperaturas elevadas, en la cual los alcanos se convierten en dióxido de carbono y agua. Casi no es posible controlar la reacción, salvo al moderar la temperatura y controlar la proporción combustible/aire para lograr una combustión eficiente.



Ejemplo



Por desgracia, la combustión de la gasolina y el aceite combustible contaminan el aire y agotan los recursos petrolíferos que se necesitan para la producción de lubricantes y materias primas para otros productos químicos. Las fuentes de energía solar y nuclear generan menos contaminación y no agotan estos recursos naturales tan importantes. Las instalaciones en las que se utilizan estas fuentes de energía más amigables con el medio ambiente son en la actualidad más caras que aquellas que se basan en la combustión de alcanos.

3-6B Craqueo e hidrocrqueo

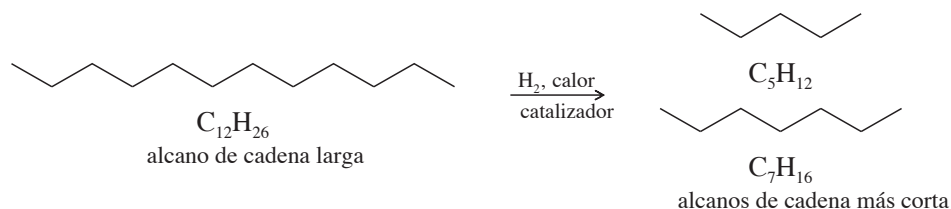
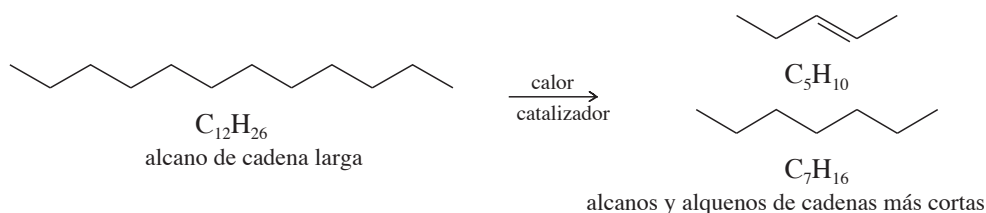
Como explicamos en la sección 3-5B, el craqueo catalítico de hidrocarburos de cadena larga, a temperaturas elevadas, produce hidrocarburos más pequeños. El proceso de craqueo generalmente se lleva a cabo bajo condiciones que generan los rendimientos máximos de la gasolina. En el caso del **hidrocrqueo**, se agrega hidrógeno para producir hidrocarburos saturados; el craqueo sin hidrógeno da como resultado mezclas de alcanos y alquenos.

3-6

Reacciones de los alcanos



La combustión es la reacción más común de los alcanos. Un rayo inició este incendio en un tanque que contenía 3 millones de galones de gasolina en las instalaciones de almacenamiento de Shell Oil en Woodbridge, NJ (11 de junio de 1996).

Hidrocrackeo catalítico*Craqueo catalítico***3-6C** Halogenación

Los alcanos pueden reaccionar con los halógenos (F_2 , Cl_2 , Br_2 , I_2) para formar haluros de alquilo. Por ejemplo, el metano reacciona con cloro (Cl_2) para formar clorometano (cloruro de metilo), diclorometano (cloruro de metileno), triclorometano (cloroformo) y tetraclorometano (tetracloruro de carbono).



Se necesita calor o luz ultravioleta para iniciar esta **halogenación**. Las reacciones de los alcanos con cloro y bromo proceden con una rapidez moderada y se controlan con facilidad. Sin embargo, las reacciones con flúor son demasiado rápidas para poder controlarlas. El yodo reacciona muy lentamente o no reacciona. En el capítulo 4 explicaremos la halogenación de los alcanos.

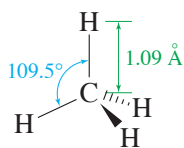
Estructura y conformaciones de los alcanos

3-7

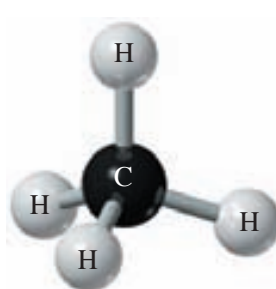
Aunque los alcanos no son tan reactivos como otras clases de compuestos orgánicos, comparten muchas características estructurales. Utilizaremos alcanos simples como ejemplos para estudiar algunas de las propiedades de los compuestos orgánicos, incluida la estructura de los átomos de carbono con hibridación sp^3 y las propiedades de los enlaces sencillos $\text{C}-\text{C}$ y $\text{C}-\text{H}$.

3-7A Estructura del metano

El alcano más simple es el *metano*, CH_4 . El metano es tetraédrico, con ángulos de enlace de 109.5° característicos para la hibridación sp^3 del carbono. Hay cuatro átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono central por medio de enlaces covalentes, con longitudes de enlace de $1.09 \text{ \AA}$.



metano



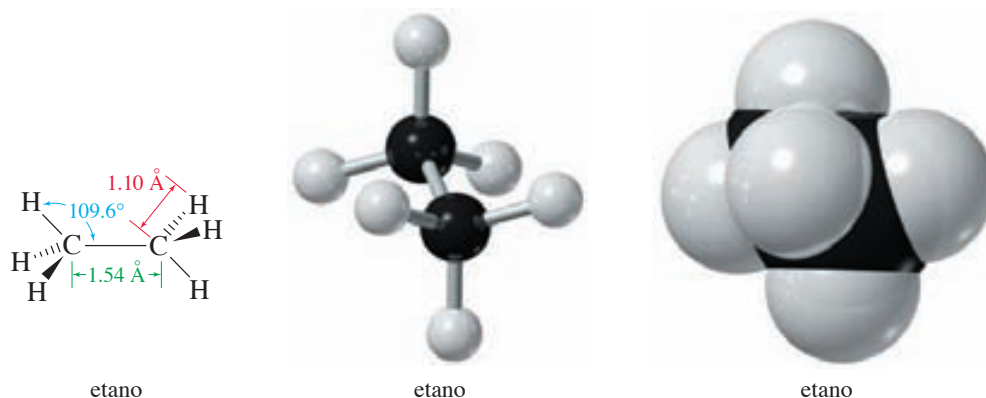
metano



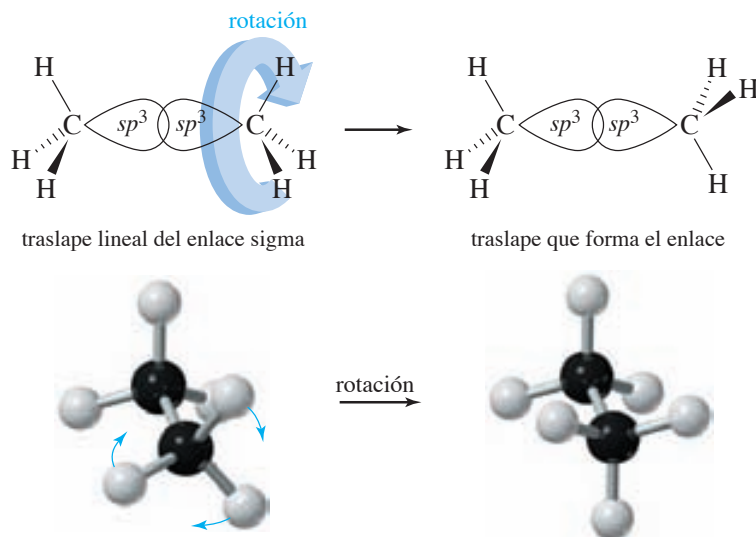
metano

3-7B Conformaciones del etano

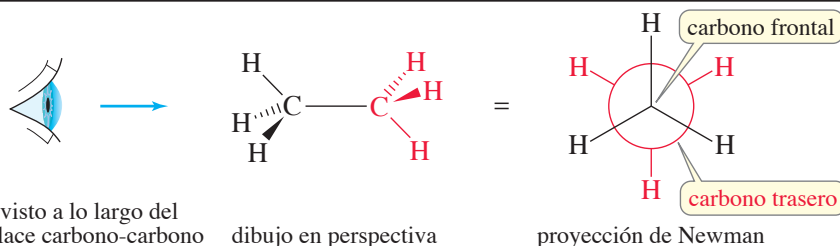
El *etano*, el alcano de dos carbonos, está formado por dos grupos metilo donde se traslapan orbitales con hibridación sp^3 y forman un enlace sigma entre ellos.



Los dos grupos metilo no están fijos en una sola posición, y tienen un giro libre del enlace sigma que conecta a los dos átomos de carbono. El enlace mantiene su traslape lineal de unión mientras los átomos de carbono giran. Los distintos arreglos que se forman por las rotaciones alrededor de un enlace sencillo se conocen como **conformaciones**, y a una conformación específica se le llama **conformero** (“isómero conformacional”).* En la mayoría de los casos no es posible aislar conformeros puros, ya que las moléculas giran rápida y constantemente entre todas las conformaciones posibles.



Cuando dibujamos conformaciones con frecuencia utilizamos **proyecciones de Newman**, una manera de dibujar una molécula es no observando directamente el enlace que conecta a dos átomos de carbono (figura 3-5). El átomo de carbono frontal se representa mediante tres líneas (tres enlaces formando ángulos de 120°) unidas en forma de Y. El carbono trasero se represen-



■ FIGURA 3-5

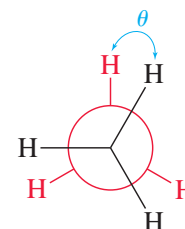
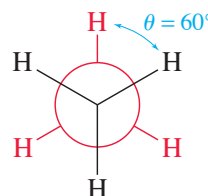
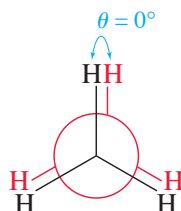
En las proyecciones de Newman no se observa directamente el enlace carbono-carbono.

*Ésta es la definición común de conformero. La definición de IUPAC también requiere que el conformero corresponda a un potencial de energía mínimo diferente, como ocurre en las conformaciones anti y gauche del butano.

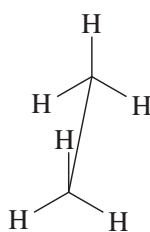
ta con un círculo con tres enlaces apuntando hacia fuera de éste (nótese que los enlaces no llegan al centro, sólo se dibujan a partir del círculo). Hasta que se familiarice con las proyecciones de Newman, debe hacer modelos y compararlos con los dibujos.

En el caso del etano existe un número infinito de conformaciones, debido a que el ángulo entre los átomos de hidrógeno de los carbonos frontal y trasero puede tener una infinidad de valores. La figura 3-6 utiliza proyecciones de Newman y estructuras de caballete para ilustrar algunas de las conformaciones del etano. Las **proyecciones de caballete** representan a la molécula mirando hacia abajo en un ángulo que apunta hacia el enlace carbono-carbono. Este tipo de proyecciones pueden no representar perfectamente la posición de los átomos, ya que dependen del punto de vista desde donde se les observe. En general utilizaremos dibujos en perspectiva o proyecciones de Newman para representar conformaciones moleculares de una manera más precisa.

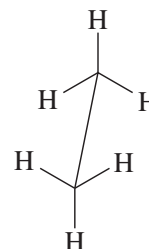
Proyecciones de Newman:



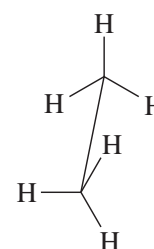
Proyección de caballete:



eclipsada, $\theta = 0^\circ$



alternada, $\theta = 60^\circ$



sesgada, $\theta = \text{cualquier valor}$

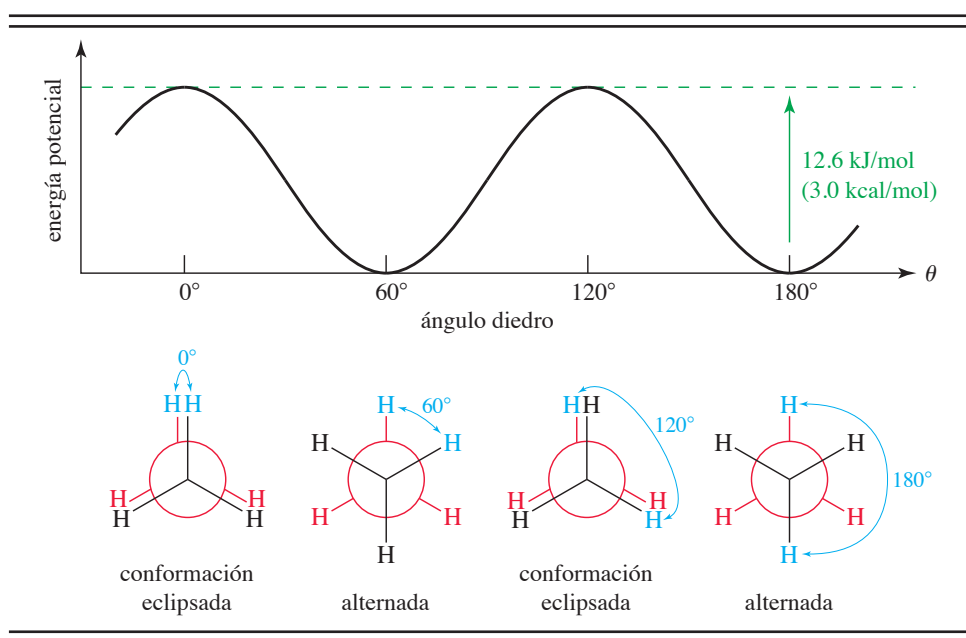
FIGURA 3-6

Conformaciones del etano. La conformación eclipsada tiene un ángulo diedro $\theta = 0^\circ$, y la conformación alternada tiene un ángulo $\theta = 60^\circ$. A cualquier otra conformación se le llama conformación *sesgada*.

Cualquier conformación puede especificarse mediante su **ángulo diedro** (θ) entre dos átomos a tres enlaces) el ángulo entre los enlaces C—H del átomo de carbono frontal y los enlaces C—H del carbono trasero en la proyección de Newman. Dos de las conformaciones tienen nombres especiales. La conformación con $\theta = 0^\circ$ se conoce como **conformación eclipsada** debido a que la proyección de Newman muestra a los átomos de hidrógeno del carbono trasero como eclipsados (ocultos) por los del átomo frontal. La **conformación alternada**, con $\theta = 60^\circ$ presenta a los átomos de hidrógeno del carbono trasero de manera alternada en el punto medio con los átomos de hidrógeno del carbono frontal. A cualquier otra conformación se le llama **conformación sesgada**.

En una muestra de gas etano a temperatura ambiente, los enlaces C—C de las moléculas de etano se encuentran girando, y sus conformaciones cambian constantemente. Sin embargo, no todas estas conformaciones se ven favorecidas de igual manera. La conformación de menor energía es la alternada, con las densidades electrónicas de los enlaces C—H separadas lo más posible. Las interacciones de los electrones en los enlaces hacen que la conformación eclipsada tenga aproximadamente 12.6 kJ/mol (3.0 kcal/mol) más energía que la conformación alternada. Tres kilocalorías no es una gran cantidad de energía y, a temperatura ambiente, la mayoría de las moléculas tienen energía cinética suficiente para superar esta pequeña barrera de rotación.

La figura 3-7 muestra cómo la energía potencial del etano cambia cuando el enlace carbono-carbono gira. El eje y muestra la energía potencial relativa de la conformación más estable (la alternada). El eje x muestra el ángulo diedro conforme aumenta de 0° (conformación eclipsada) a 60° (conformación alternada), y a través de conformaciones adicionales eclipsadas y alternadas mientras θ continúa aumentando. Cuando el etano gira hacia una conformación eclipsada, su energía potencial aumenta y se presenta resistencia a la rotación. Esta resistencia al giro (torsión) se le conoce como **tensión torsional**, y a la energía necesaria de 12.6 kJ/mol (3.0 kcal/mol) se le llama **energía torsional**.



■ FIGURA 3-7

La energía torsional del etano es más baja en la conformación alternada. La conformación eclipsada es aproximadamente 12.6 kJ/mol (3.0 kcal/mol) más elevada. A temperatura ambiente esta barrera se supera con facilidad y el enlace C—C de las moléculas gira constantemente.

El **análisis conformacional** es el estudio de las energías de distintas conformaciones que adoptan las moléculas por giros sobre los enlaces. Muchas reacciones dependen de la capacidad de una molécula de girar hacia una conformación particular; este análisis puede ser útil para predecir qué conformaciones se ven favorecidas y cuáles reacciones tienen más probabilidades de llevarse a cabo. Primero aplicaremos el análisis conformacional al propano y al butano, y más adelante a algunos cicloalcanos de interés.

3-7C Conformaciones del propano

El *propano* es el alcano de tres carbonos y tiene la fórmula C_3H_8 . La figura 3-8 muestra una representación tridimensional del propano y una proyección de Newman a través de los enlaces carbono-carbono.

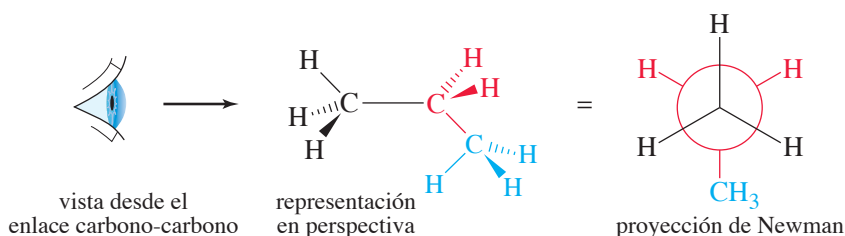
La figura 3-9 presenta una gráfica de la energía torsional del propano, mientras gira uno de los enlaces carbono-carbono. La energía torsional de la conformación eclipsada es de aproximadamente 13.8 kJ/mol (3.3 kcal/mol), sólo 1.2 kJ/mol (0.3 kcal/mol) mayor que la que necesita el etano. Al parecer, la tensión torsional que resulta de eclipsar un enlace carbono-hidrógeno con un enlace carbono-metilo es de sólo 1.2 kJ/mol (0.3 kcal/mol) más que la tensión de eclipsar dos enlaces carbono-hidrógeno.

PROBLEMA 3-11

Haga una gráfica, parecida a la que muestra la figura 3-9, de la tensión torsional del 2-metilpropano, mientras gira alrededor del enlace formado entre el C1 y el C2. Muestre el ángulo diedro y haga una proyección de Newman para cada conformación alternada y eclipsada.

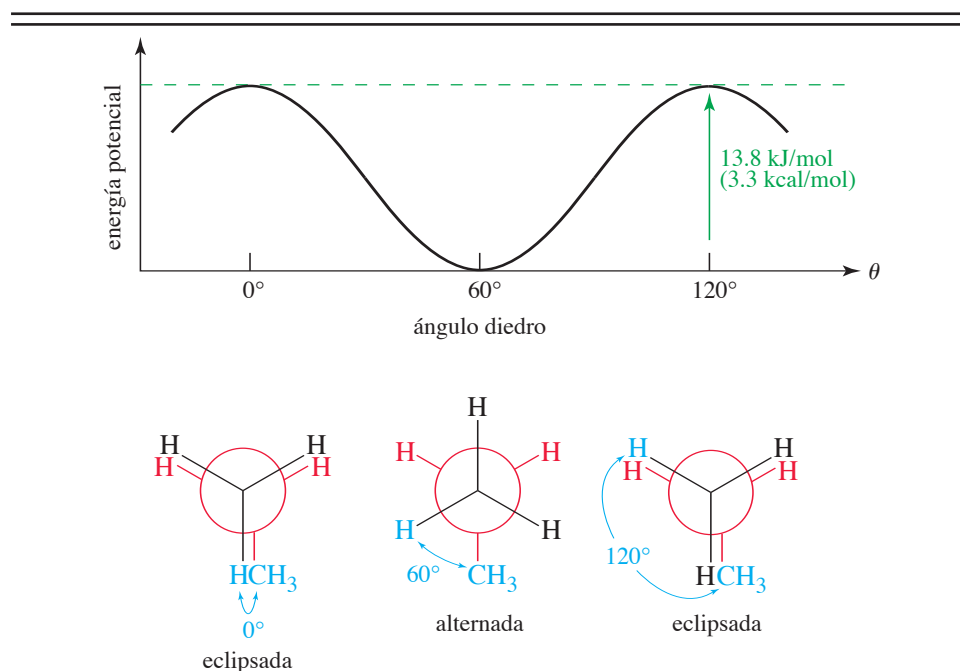
Consejo para resolver problemas

Un enlace C—H eclipsado por otro enlace C—H contribuye con 4.2 kJ/mol (1.0 kcal/mol) de energía torsional (un tercio de la que corresponde al etano eclipsado).
Un enlace C—H eclipsado por un enlace C—CH₃ contribuye con 5.4 kJ/mol (1.3 kcal/mol).



■ FIGURA 3-8

En esta figura representamos al propano en perspectiva y en una proyección de Newman a través de uno de los enlaces carbono-carbono.



■ FIGURA 3-9

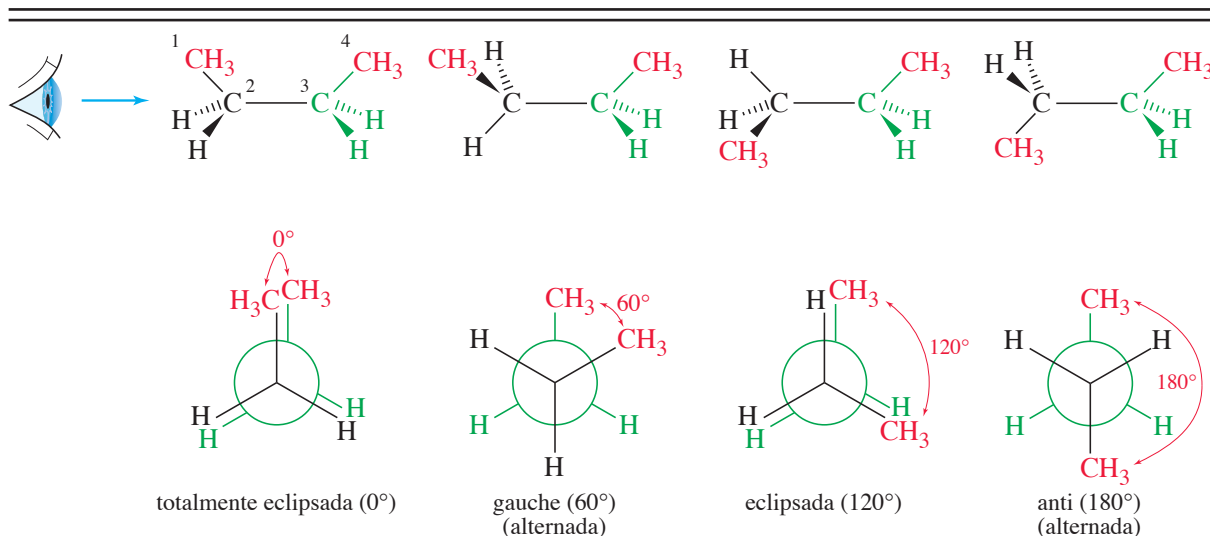
Energía torsional del propano. Cuando gira un enlace C—C del propano, la energía torsional varía mucho, como sucede con el etano, pero con una energía torsional de 13.8 kJ/mol (3.3 kcal/mol) en la conformación eclipsada.

Conformaciones del butano

3-8

El *butano* es el alcano de cuatro carbonos y tiene la fórmula molecular C_4H_{10} . Nos referimos al *n*-butano como un alcano de cadena lineal, aunque la cadena de átomos de carbono en realidad no es lineal. Los ángulos entre los átomos de carbono se acercan a un ángulo tetraédrico, aproximadamente 109.5° . Los giros alrededor de cualquiera de los enlaces carbono-carbono son posibles. Los giros alrededor de cualquiera de los enlaces extremos (C1—C2 o C3—C4) sólo giran un grupo metilo, como en el caso del etano o el propano. Sin embargo, los giros alrededor del enlace central C2—C3 son más interesantes. La figura 3-10 muestra proyecciones de Newman, que observan a lo largo del enlace central C2—C3 para el caso de cuatro conformaciones del butano. Forme la estructura con sus modelos moleculares y observe a través del enlace C2—C3. Note que definimos el ángulo diedro, θ , como el ángulo entre los dos grupos metilo de cada extremo.

A tres de las conformaciones que aparecen en la figura 3-10 se les dio nombres especiales. Cuando los grupos metilo apuntan en la misma dirección ($\theta = 0^\circ$), se eclipsan entre sí. A esta conformación se le conoce como **totalmente eclipsada**, para diferenciarla de las otras confor-



■ FIGURA 3-10

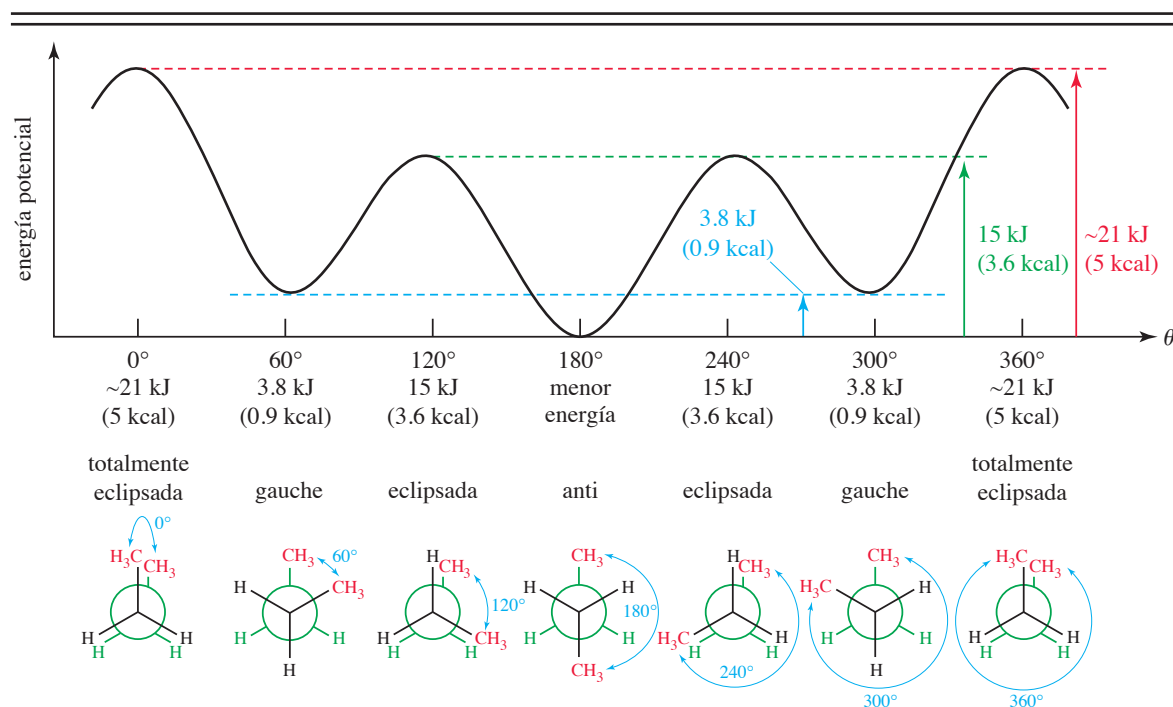
Conformaciones del butano. Los giros alrededor del enlace central del butano generan formas moleculares distintas. Tres de estas conformaciones tienen nombres específicos.

maciones eclipsadas, como la de $\theta = 120^\circ$. En $\theta = 60^\circ$, la molécula del butano está alternada y los grupos metilo apuntan hacia la izquierda y derecha de uno y otro. Esta conformación de 60° se conoce como **gauche**, una palabra francesa que significa “izquierda” o “incómoda”; en francés quiere decir también torpe.

Hay otra conformación alternada que se presenta en $\theta = 180^\circ$ con los grupos metilo apuntando en direcciones opuestas. A esta conformación se le llama **anti**, debido a que los grupos metilo están “opuestos”.

3-8A Energía torsional del butano

La figura 3-11 presenta una gráfica de la energía torsional de las conformaciones del butano. Todas las conformaciones alternadas (anti y gauche) tienen menos energía que cualquiera de las conformaciones eclipsadas. La conformación anti tiene menos energía debido a que ubica a grupos metilo (los más voluminosos) lo más separados posible. Las conformaciones gauche, con los grupos metilo separados sólo 60° , tienen 3.8 kJ (0.9 kcal) más de energía que la conformación anti, debido a que los grupos metilo están tan cerca que sus densidades electrónicas comienzan a repelerse entre sí. Utilice sus modelos moleculares para comparar la congestión estérica o la cercanía de los grupos metilo en estas conformaciones.



■ FIGURA 3-11

Energía torsional del butano. La conformación anti es la de menor energía, y la conformación totalmente eclipsada es la de mayor energía.

3-8B Impedimento estérico

La conformación totalmente eclipsada tiene aproximadamente 6 kJ (1.4 kcal) más de energía que las otras conformaciones eclipsadas, ya que ésta obliga a los dos grupos metilo del extremo a acercarse tanto que sus densidades electrónicas experimentan una fuerte repulsión. Este tipo de interferencia entre dos grupos voluminosos se conoce como **impedimento estérico**.* La siguiente estructura muestra la interferencia entre los grupos metilo de la conformación totalmente eclipsada.

* Al “impedimento estérico” algunas veces se le llama “efecto estérico”, un término que se refiere más apropiadamente a la lentitud (obstáculo) de una reacción, debido a que los grupos voluminosos interfieren.

Al girar 60° la conformación totalmente eclipsada hasta llegar a una conformación gauche, se libera casi toda la tensión del impedimento estérico. La conformación gauche aún tiene 3.8 kJ (0.9 kcal) más de energía que la conformación anti más estable.

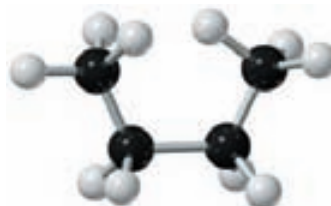
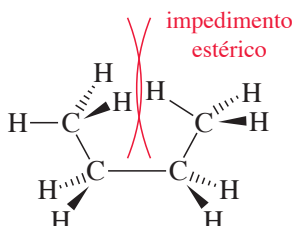
Lo que hemos aprendido sobre las conformaciones del butano puede aplicarse a otros alcanos. Podemos predecir que los enlaces sencillos carbono-carbono asumirán conformaciones alternadas siempre que puedan evitar el que los grupos unidos a ellos se eclipsen. Entre las conformaciones alternadas, es preferible la conformación anti debido a que tiene la energía torsional más baja. Sin embargo, debemos recordar que hay suficiente energía térmica presente a temperatura ambiente, para que las moléculas giren rápidamente entre todas las distintas conformaciones posibles. Las estabilidades relativas son importantes porque la mayoría de las moléculas se encontrarán en las conformaciones más estables, de menor energía, y no en las menos estables.

Consejo

para resolver problemas

Un enlace C—CH₃ eclipsado por otro enlace C—CH₃ contribuye con aproximadamente 13 kJ/mol (3 kcal/mol)

Enlace	Eclipsado por	Energía
C—H	C—H	4.2 kJ (1.0 kcal)
C—H	C—CH ₃	5.4 kJ (1.3 kcal)
C—CH ₃	C—CH ₃	13 kJ (3 kcal)



Conformación totalmente eclipsada del butano

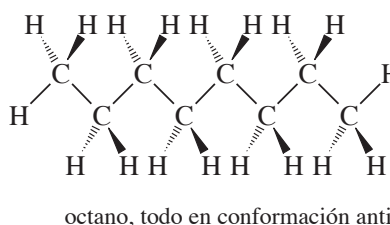
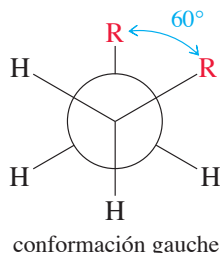
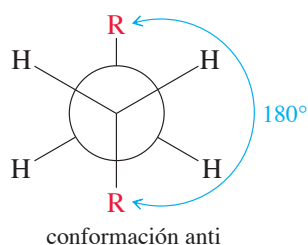
PROBLEMA 3-12

Haga una gráfica parecida a la que muestra la figura 3-11 de la energía torsional del 2-metilbutano, cuando éste gira alrededor del enlace C2—C3.

3-9

Conformaciones de alcanos más grandes

Los alcanos más grandes se parecen al butano en su preferencia por las conformaciones anti y gauche alrededor de los enlaces carbono-carbono. La conformación de menor energía para cualquier alcano de cadena lineal es la que tiene a todos los enlaces carbono-carbono en sus conformaciones anti. Estas conformaciones anti dan a la cadena una forma de zigzag. A temperatura ambiente, los enlaces internos carbono-carbono experimentan giros y muchas de las moléculas presentan conformaciones gauche. Estas conformaciones provocan pliegues en la estructura zigzag. Sin embargo, con frecuencia dibujamos en zigzag cadenas de alcanos para representar el arreglo más estable.



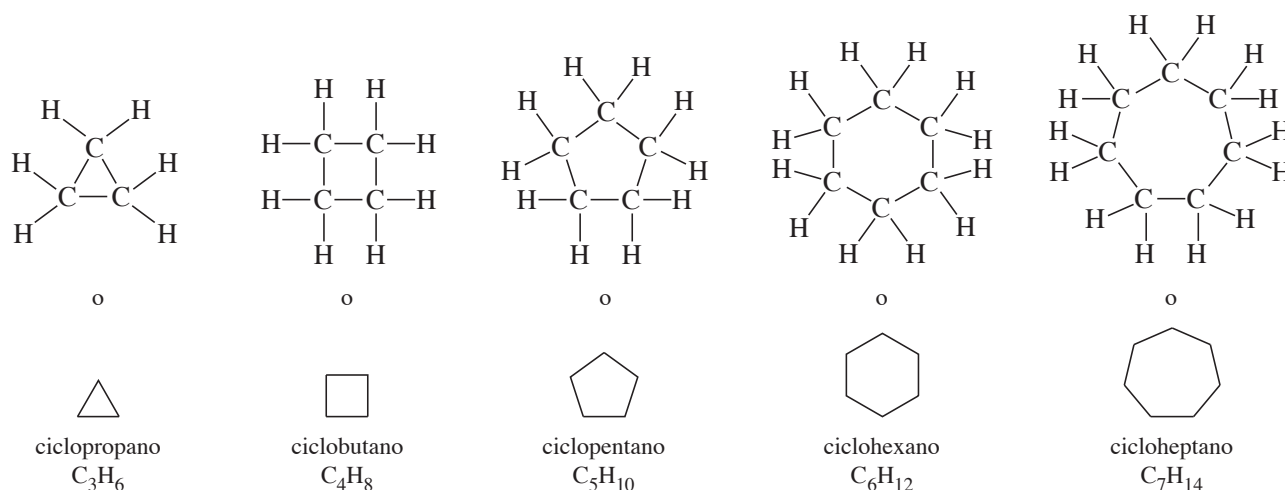
PROBLEMA 3-13

Haga una representación en perspectiva de la conformación más estable del 3-metilhexano.

3-10

Cicloalcanos

Muchos compuestos orgánicos son **cíclicos**: contienen anillos de átomos. Los carbohidratos que ingerimos son cíclicos, los nucleótidos que conforman nuestro ADN y ARN son cíclicos, y de los antibióticos que utilizamos para tratar enfermedades muchos son cíclicos. En este capítulo utilizamos a los *cicloalcanos* para ilustrar las propiedades y estabilidad de los compuestos cíclicos.



■ FIGURA 3-12

Estructuras de algunos cicloalcanos.

Los **cicloalcanos** son alcanos que contienen anillos de átomos de carbono. Los cicloalcanos simples se nombran como los alcanos acíclicos (no cíclicos), con el prefijo *ciclo-* para indicar la presencia de un anillo. Por ejemplo, al cicloalcano con cuatro átomos de carbono formando un anillo se le llama *ciclobutano*. El cicloalcano con siete átomos de carbono formando un anillo es el *cicloheptano*. Con frecuencia se utilizan las fórmulas de líneas y ángulos para dibujar los anillos de los cicloalcanos (figura 3-12).

3-10A Fórmulas moleculares generales de los cicloalcanos

Los cicloalcanos simples son anillos formados por grupos CH_2 (grupos metileno). Cada uno tiene exactamente el doble de átomos de hidrógeno con respecto al número de átomos de carbono, por lo que tienen la fórmula molecular general C_nH_{2n} . Esta fórmula general tiene dos átomos de hidrógeno menos que la fórmula de un alcano acíclico ($2n + 2$), debido a que un anillo no tiene extremos, y no se necesitan hidrógenos para saturar los extremos de la cadena.

3-10B Propiedades físicas de los cicloalcanos

La mayoría de los cicloalcanos se parecen a los alcanos **acíclicos** (no cíclicos) de cadena abierta en sus propiedades físicas y químicas. Son compuestos no polares, relativamente inertes, con puntos de ebullición y de fusión que dependen de sus masas moleculares. Los cicloalcanos se mantienen en una forma más compacta, por lo que sus propiedades físicas son similares a las que presentan los alcanos ramificados compactos. Las propiedades físicas de algunos cicloalcanos comunes aparecen en la tabla 3-4.

En alguna época se utilizó al ciclopropano como anestésico general, debido a que sus vapores, parecidos a los de otros alcanos y cicloalcanos simples, ocasionaban somnolencia y pérdida de la conciencia. Una vez que llegan a los pulmones, el ciclopropano pasa a la sangre. Debido a su naturaleza no polar, abandona rápido el torrente sanguíneo a través de las membranas no polares que rodean al sistema nervioso central, en donde produce anestesia. El ciclopropano ya no se utiliza como anestésico, debido a que es altamente inflamable (como el éter) y puede provocar explosiones cuando se mezcla con el aire.

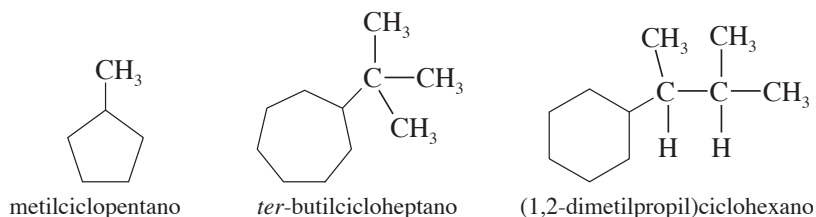
TABLA 3-4

Propiedades físicas de algunos cicloalcanos simples

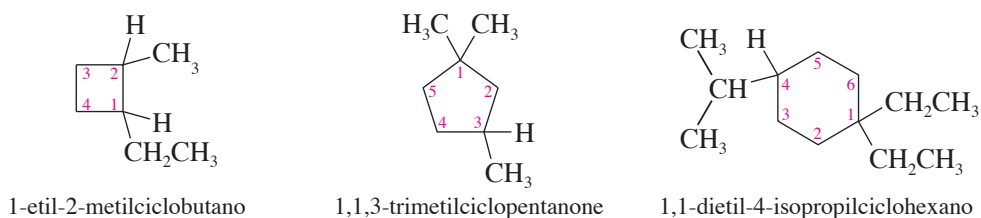
Cicloalcano	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Punto de fusión (°C)	Densidad
ciclopropano	C_3H_6	-33	-128	0.72
ciclobutano	C_4H_8	-12	-50	0.75
ciclopentano	C_5H_{10}	49	-94	0.75
ciclohexano	C_6H_{12}	81	7	0.78
cicloheptano	C_7H_{14}	118	-12	0.81
ciclooctano	C_8H_{16}	148	14	0.83

3-10C Nomenclatura de los cicloalcanos

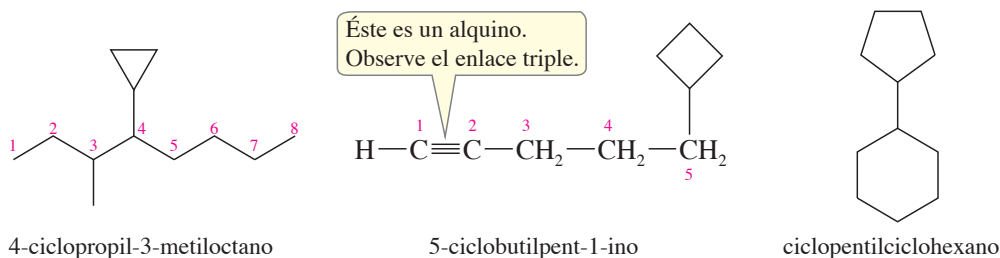
Los cicloalcanos se nombran de manera muy parecida a como se nombra a los alcanos acíclicos. Los cicloalcanos sustituidos utilizan al cicloalcano como el nombre base, con los grupos alquilo nombrados como sustituyentes. Si sólo hay un sustituyente, no se necesita numeración alguna.



Si hay dos o más sustituyentes en el anillo, se numeran los carbonos del anillo para dar los números más bajos posibles para los carbonos sustituidos. La numeración comienza con uno de los carbonos sustituidos del anillo, y continúa en la dirección que da los números más bajos posibles para los demás sustituyentes. En el nombre, los sustituyentes se colocan en orden alfabético. Cuando la numeración pueda iniciar en cualquiera de los dos grupos alquilo (como en un cicloalcano disustituido), comience con el que alfabéticamente aparece primero.



Cuando la parte acíclica de la molécula contenga más átomos de carbono que la parte cíclica (o cuando contenga un grupo funcional importante), la parte cíclica se nombra, en algunas ocasiones, como un sustituyente cicloalquilo.



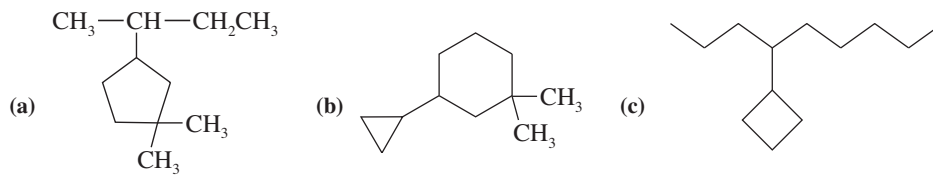
Éste es un alquino.
Observe el enlace triple.

Consejo para resolver problemas

Los alumnos suelen dibujar por error estructuras cíclicas cuando la intención es dibujar estructuras acíclicas, y viceversa. Siempre compruebe si el nombre contiene el prefijo ciclo-.

PROBLEMA 3-14

Dé los nombres IUPAC para los siguientes compuestos.



PROBLEMA 3-15

Dibuje la estructura y dé la fórmula molecular de cada uno de los siguientes compuestos.

- | | |
|--------------------------------|--|
| (a) 1-etil-3-metilcicloheptano | (b) isobutilciclohexano |
| (c) ciclopropilciclopentano | (d) 3-etil-1,1-dimetilciclohexano |
| (e) 3-etil-2,4-dimetilhexano | (f) 1,1-dietil-4-(3,3-dimetilbutil)ciclohexano |

3-11

Isomería *cis-trans* en los cicloalcanos

Los alcanos de cadena abierta (acíclicos) experimentan giros alrededor de sus enlaces sencillos carbono-carbono, por lo que tienen la libertad de asumir cualquiera de entre un número infinito de conformaciones. Los alquenos tienen enlaces dobles rígidos que evitan el giro, lo que da lugar a isómeros *cis-trans* con orientaciones distintas en los grupos del enlace doble (sección 2-8). Los cicloalcanos se parecen a los alquenos en este aspecto. Un cicloalcano tiene dos caras distintas. Si dos sustituyentes apuntan hacia la misma cara, son **cis**. Si apuntan hacia caras opuestas, son **trans**. Estos **isómeros geométricos** no pueden convertirse uno en otro sin romper y volver a formar los enlaces.

La figura 3-13 compara los isómeros *cis-trans* del 2-buteno con los del 1,2-dimetilciclopentano. Haga modelos de estos compuestos para convencerse de que el *cis* y el *trans*-1,2-dimetilciclopentano no pueden convertirse uno en el otro por medio de giros simples alrededor de los enlaces.

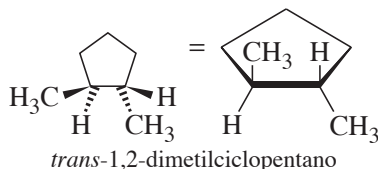
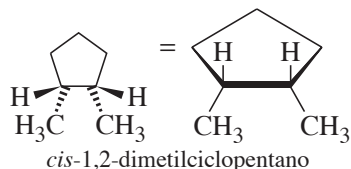
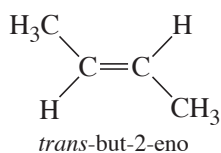
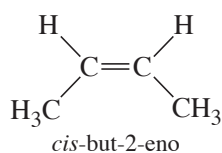
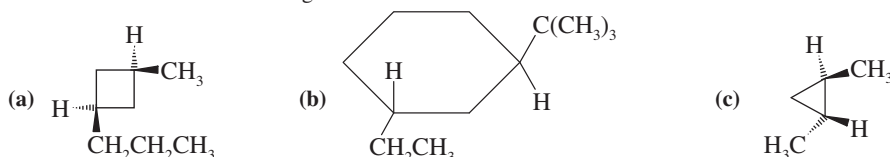
PROBLEMA 3-16

¿Cuál de los siguientes cicloalcanos tiene la capacidad de presentar isomería geométrica (*cis-trans*)? Dibuje los isómeros *cis* y *trans*.

- (a) 3-etil-1,1-dimetilciclohexano (b) 1-etil-3-metilcicloheptano
(c) 1-etil-3-metilciclopentano (d) 1-ciclopropil-2-metilciclohexano

PROBLEMA 3-17

Dé los nombres IUPAC de los siguientes cicloalcanos.



■ FIGURA 3-13

Isomería *cis-trans* en los cicloalcanos. Como los alquenos, los anillos de los cicloalcanos están restringidos para un libre giro. Dos de los sustituyentes de un cicloalcano deben estar del mismo lado (*cis*) o en el lado opuesto (*trans*) del anillo.

3-12

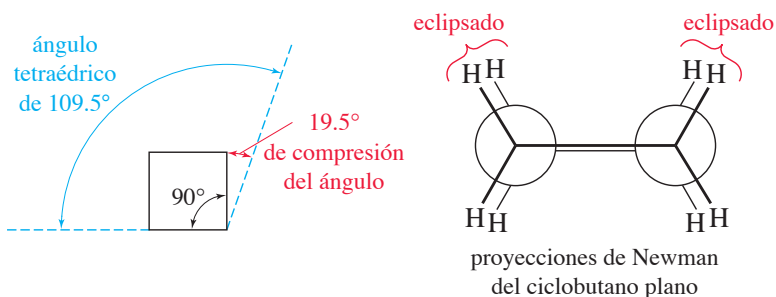
Estabilidad de los cicloalcanos. Tensión de anillo

Aunque todos los cicloalcanos simples (de hasta C_{20}) han sido sintetizados, la mayoría de los anillos comunes contienen cinco o seis átomos de carbono. Estudiaremos con detalle la estabilidad y las conformaciones de estos anillos, ya que nos ayudarán a determinar las propiedades de muchos compuestos orgánicos importantes.

¿Por qué los anillos de cinco y seis miembros son más comunes que los de otros tamaños? Adolf von Baeyer fue el primero que intentó explicar las estabilidades relativas de las moléculas cíclicas, a finales del siglo XIX, y en 1905 se le otorgó el Premio Nobel por este trabajo. Baeyer pensó que los átomos de carbono de los alcanos acíclicos tenían ángulos de enlace de 109.5° . (Ahora explicamos este ángulo de enlace mediante la geometría tetraédrica de los átomos de carbono con hibridación sp^3).

■ FIGURA 3-14

La tensión del anillo de un ciclobutano plano se debe a dos factores: la tensión angular que resulta de comprimir los ángulos tetraédricos de enlace de 109.5° hasta 90° , y la tensión torsional de los enlaces eclipsados.



Si un cicloalcano requiere de ángulos de enlace diferentes a 109.5° , los orbitales de estos enlaces carbono-carbono no pueden lograr un traslape óptimo y el cicloalcano debe tener cierta **tensión angular** (algunas veces llamada **tensión de Baeyer**) asociada con él. La figura 3-14 muestra que es de esperar que el ciclobutano plano, con ángulos de enlace de 90° , tenga una tensión angular importante.

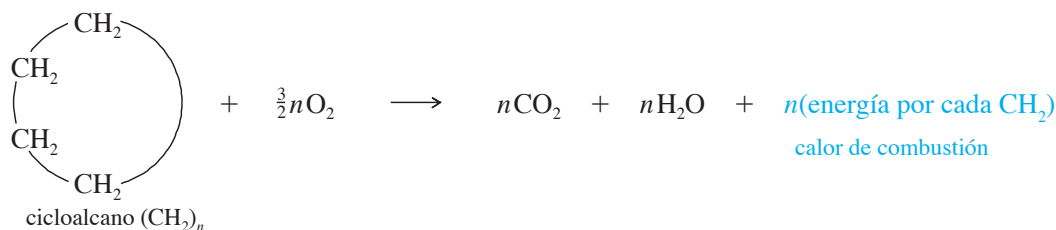
Además de esta tensión angular, la proyección de Newman de la figura 3-14 muestra que los enlaces están eclipsados, de manera parecida a la conformación *totalmente eclipsada* del butano (sección 3-7). Este eclipsamiento de los enlaces da pie a la tensión torsional. La suma de la tensión angular y la torsional da lugar a lo que llamamos **tensión de anillo** del compuesto cíclico. El valor de la tensión de anillo depende principalmente del tamaño del anillo.

Antes de que analicemos la tensión de anillo de distintos cicloalcanos, debemos considerar cómo se mide ésta. En teoría, debemos medir la cantidad total de energía del compuesto cíclico y restarle la cantidad de energía de un compuesto de referencia libre de tensión. La diferencia debe ser la cantidad de energía adicional que se debe a la tensión de anillo del compuesto cíclico. Por lo general estas mediciones se llevan a cabo utilizando *calores de combustión*.

3-12A Calores de combustión

El **calor de combustión** es la cantidad de calor liberado cuando se quema un compuesto con exceso de oxígeno en un recipiente sellado, llamado *bomba calorimétrica*. Si el compuesto tiene energía adicional como resultado de la tensión de anillo, esa energía extra es liberada durante la combustión. El calor de combustión se mide por medio del aumento en la temperatura del baño de agua que rodea a la “bomba de combustión”.

Un cicloalcano puede representarse mediante la fórmula molecular $(\text{CH}_2)_n$, por lo que la reacción general en la bomba calorimétrica es:



El calor molar de combustión del ciclohexano es casi el doble que el del ciclopropano, simplemente porque el ciclohexano contiene el doble de grupos metileno (CH_2) por mol. Para comparar las estabildades relativas de los cicloalcanos, dividimos el calor de combustión entre el número de grupos metileno (CH_2) . El resultado es la energía por cada grupo CH_2 . Estas energías normalizadas nos permiten comparar los valores relativos de tensión de anillo (por cada grupo metileno) en los cicloalcanos.

TABLA 3-5

Calores de combustión (por mol) de algunos cicloalcanos simples

Tamaño del anillo	Cicloalcano	Calor de combustión molar	Calor de combustión por grupo CH_2	Tensión de anillo por grupo CH_2	Tensión total de anillo
3	ciclopropano	2091 kJ (499.8 kcal)	697.1 kJ (166.6 kcal)	38.5 kJ (9.2 kcal)	115 kJ (27.6 kcal)
4	ciclobutano	2744 kJ (655.9 kcal)	686.1 kJ (164.0 kcal)	27.5 kJ (6.6 kcal)	110 kJ (26.3 kcal)
5	ciclopentano	3320 kJ (793.5 kcal)	664.0 kJ (158.7 kcal)	5.4 kJ (1.3 kcal)	27 kJ (6.5 kcal)
6	ciclohexano	3951 kJ (944.4 kcal)	658.6 kJ (157.4 kcal)	0.0 kJ (0.0 kcal)	0.0 kJ (0.0 kcal)
7	cicloheptano	4637 kJ (1108.2 kcal)	662.4 kJ (158.3 kcal)	3.8 kJ (0.9 kcal)	27 kJ (6.4 kcal)
8	ciclooctano	5309 kJ (1268.9 kcal)	663.6 kJ (158.6 kcal)	5.1 kJ (1.2 kcal)	41 kJ (9.7 kcal)
referencia: alcano de cadena larga			658.6 kJ (157.4 kcal)	0.0 kJ (0.0 kcal)	0.0 kJ (0.0 kcal)

Todas las unidades son por mol.

La tabla 3-5 presenta los calores de combustión de algunos cicloalcanos simples. El valor de referencia 658.6 kJ (157.4 kcal) por mol de grupos CH_2 proviene de un alcano de cadena larga sin tensión. Los valores muestran cifras grandes de tensión de anillo en el caso del ciclopropano y del ciclobutano. El ciclopentano, cicloheptano y ciclooctano tienen valores mucho más pequeños de tensión de anillo, y el ciclohexano no presenta tensión alguna. Analizaremos con detalle varios de estos anillos para explicar este patrón de tensión de anillo.

3-12B Ciclopropano

La tabla 3-5 muestra que el ciclopropano tiene más tensión de anillo por grupo metileno que cualquier otro cicloalcano. Dos factores contribuyen a esta gran tensión de anillo. Primero, la tensión angular necesaria para comprimir los ángulos de enlace desde un ángulo tetraédrico de 109.5° hasta ángulos de 60° presentes en el ciclopropano. El traslape de los orbitales sp^3 en los enlaces carbono-carbono se ve debilitado cuando los ángulos de enlace difieren demasiado del ángulo tetraédrico. Los orbitales sp^3 no pueden apuntar directamente uno hacia el otro, y se traslapan en un ángulo para formar “enlaces curvos” más débiles (figura 3-15).

La **tensión torsional** es el segundo factor que influye en la gran tensión de anillo del ciclopropano. El anillo de tres miembros es plano y todos los enlaces están eclipsados. Una proyección de Newman de uno de los enlaces carbono-carbono (figura 3-16) muestra que la conformación se asemeja a la conformación totalmente eclipsada del butano. La tensión torsional del ciclopropano no es tan grande como su tensión angular, pero contribuye a la gran tensión total de anillo.

El ciclopropano generalmente es más reactivo que otros alcanos. Las reacciones que abren el anillo del ciclopropano liberan 115 kJ (27.6 kcal) por mol de tensión de anillo, lo cual proporciona una fuerza motriz adicional para que se efectúen estas reacciones.

PROBLEMA 3-18

El calor de combustión del *cis*-1,2-dimetilciclopropano es mayor que la del isómero *trans*. ¿Cuál es el isómero más estable? Utilice dibujos para explicar esta diferencia en la estabilidad

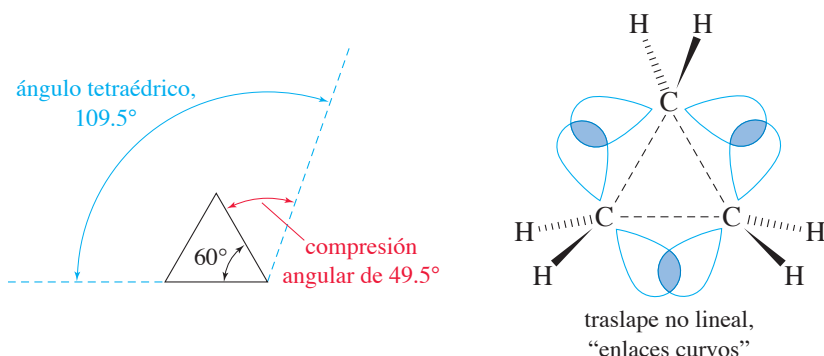
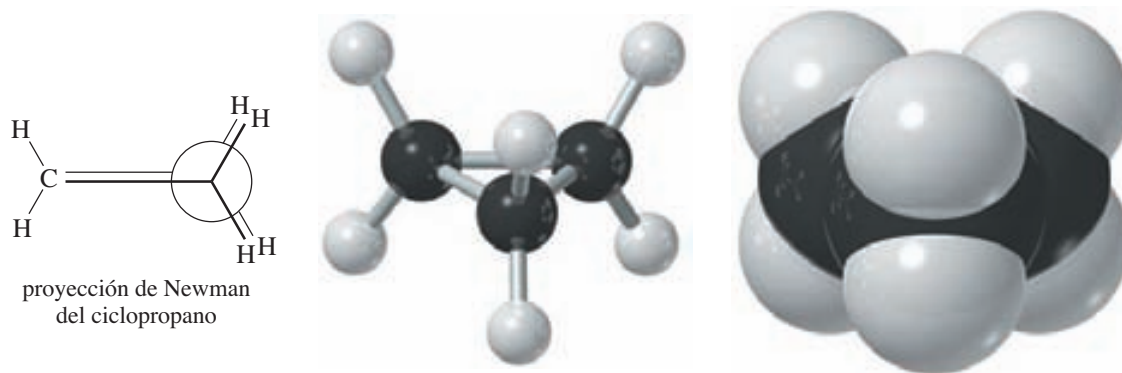


FIGURA 3-15

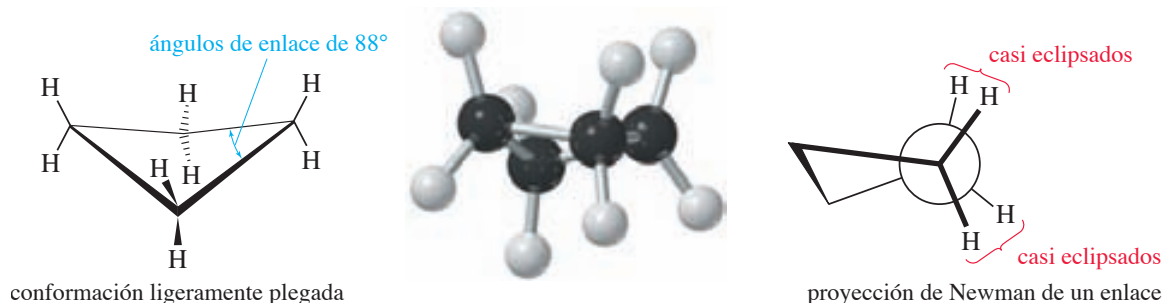
Tensión angular en el ciclopropano. Los ángulos de enlace son comprimidos desde un ángulo de enlace de 109.5° de los átomos de carbono con hibridación sp^3 , hasta uno de 60° . Esta tensión angular tan severa da pie al traslape no lineal de los orbitales sp^3 y a “enlaces curvos”.

**FIGURA 3-16**

Tensión torsional del ciclopropano. Todos los átomos de hidrógeno están eclipsados, lo que genera una tensión torsional que contribuye a la tensión total de anillo.

3-12C Ciclobutano

La tensión total de anillo del ciclobutano es casi tan grande como la del ciclopropano, pero se distribuye sobre cuatro átomos de carbono. Si el ciclobutano fuera perfectamente plano y cuadrado, tendría ángulos de enlace de 90° . Sin embargo, una geometría plana requiere que todos los enlaces estén eclipsados, como en el ciclopropano. Para reducir esta tensión torsional, el ciclobutano en realidad adopta una forma ligeramente plegada, con ángulos de enlace de 88° . Estos ángulos de enlace más pequeños necesitan una tensión angular un poco mayor que los ángulos de 90° , pero la liberación de parte de la tensión torsional parece compensar el ligero incremento en la tensión angular (figura 3-17).

**FIGURA 3-17**

La conformación del ciclobutano es ligeramente plegada. Los pliegues evitan en parte que los enlaces estén eclipsados, como muestra la proyección de Newman. Compare esta estructura real con la estructura hipotética plana de la figura 3-14.

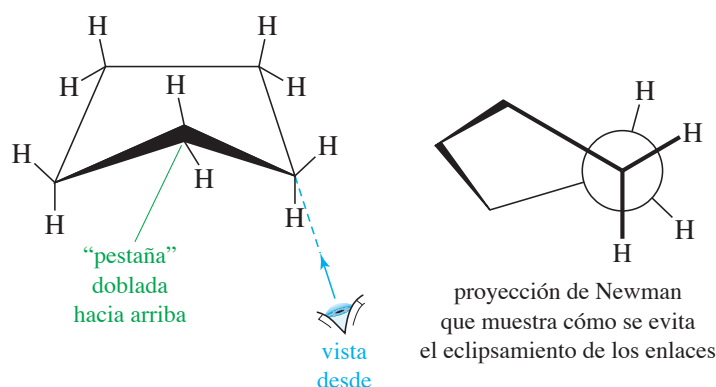
PROBLEMA 3-19

El *trans*-1,2-dimetilciclobutano es más estable que el *cis*-1,2-dimetilciclobutano, pero el *cis*-1,3-dimetilciclobutano es más estable que el *trans*-1,3-dimetilciclobutano. Utilice dibujos para explicar estas observaciones.

3-12D Ciclopentano

Si el ciclopentano tuviera la forma de un pentágono regular plano, sus ángulos de enlace serían de 108° , cercanos al ángulo tetraédrico de 109.5° . Sin embargo, una estructura plana requiere que todos los enlaces estén eclipsados. El ciclopentano en realidad adopta una conformación de “sobre” ligeramente doblado que reduce el eclipsamiento y disminuye la tensión torsional (figura 3-18). Esta conformación no está fija, ondula por el movimiento térmico ascendente y descendente de los cinco grupos metileno. La “pestaña” del sobre parece moverse alrededor del anillo, conforme la molécula ondula.

La conformación del ciclopentano es importante, ya que la ribosa y la desoxirribosa, los azúcares componentes del ARN y ADN, respectivamente, adoptan conformaciones de anillo tipo ciclopentano. Estas conformaciones son cruciales para las propiedades y reacciones del ARN y ADN.



■ FIGURA 3-18

La conformación del ciclohexano es ligeramente doblada, como la forma de un sobre. Esta conformación reduce el eclipsamiento de grupos CH_2 adyacentes.

Abordaremos con más detalle las conformaciones del ciclohexano que las de otros cicloalcanos, ya que sus sistemas anillados son muy comunes. Los carbohidratos, esteroides, productos vegetales, pesticidas y muchos otros compuestos importantes contienen anillos parecidos a los del ciclohexano, cuyas conformaciones y estereoquímica son sumamente importantes para su reactividad. La abundancia de anillos ciclohexano en la naturaleza quizá se debe tanto a su estabilidad, así como a la selectividad ofrecida por sus conformaciones bien establecidas.

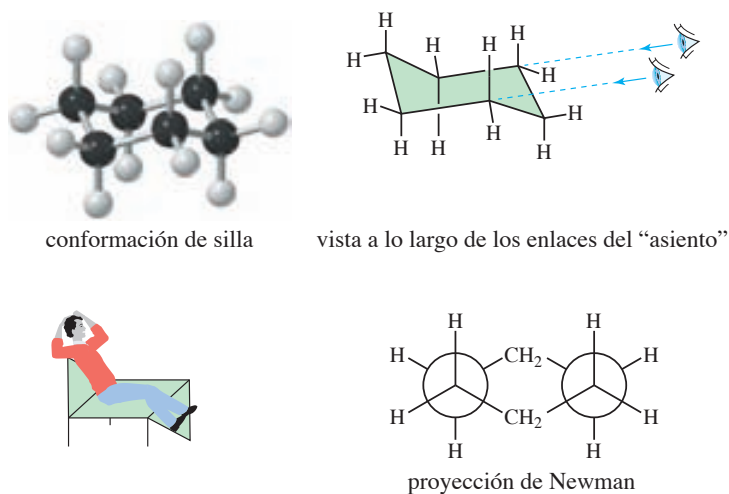
Los datos de combustión (tabla 3-5) muestran que el ciclohexano *no* tiene tensión de anillo. El ciclohexano debe tener ángulos de enlace que se acercan al ángulo tetraédrico (sin tensión angular) y además no tienen enlaces eclipsados (no hay tensión torsional). Un hexágono regular plano tendría ángulos de enlace de 120° , en lugar de 109.5° , lo que implica cierta tensión angular. Un anillo plano también tendría tensión torsional debido a que los enlaces de los grupos CH_2 adyacentes estarían eclipsados. Por lo tanto, el anillo del ciclohexano no puede ser plano.

3-13

Conformaciones del ciclohexano

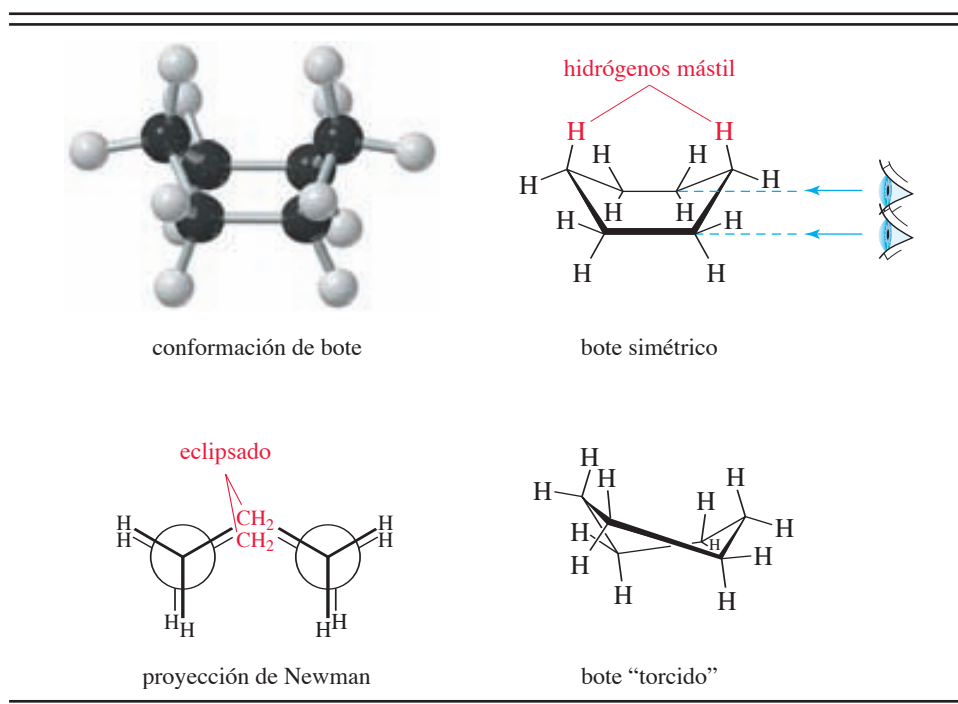
3-13A Conformaciones de silla y bote

El ciclohexano logra ángulos de enlace tetraédricos y conformaciones alternadas, adoptando una conformación doblada. La conformación más estable es la **conformación de silla**, la cual aparece en la figura 3-19. Construya un modelo molecular del ciclohexano y compare su forma con los dibujos de la figura 3-19. En la conformación de silla, los ángulos entre los enlaces carbono-carbono son de 109.5° . La proyección de Newman que observa a lo largo de los enlaces del “asiento”, muestra a todos los enlaces en conformaciones alternadas.



■ FIGURA 3-19

La conformación de silla del ciclohexano tiene un grupo metileno doblado hacia arriba y otro hacia abajo. Visto desde la proyección de Newman, la silla no tiene enlaces eclipsados carbono-carbono. Los ángulos de enlace son de 109.5° .

**FIGURA 3-20**

En la conformación de bote simétrico del ciclohexano, los enlaces eclipsados provocan tensión torsional. En la molécula real, el bote se tuerce para generar el bote torcido, una conformación con menos enlaces eclipsados y menos interferencia entre los dos hidrógenos mástil.

La **conformación de bote** del ciclohexano (figura 3-20) también tiene ángulos de enlace de 109.5° y evitan la tensión angular. La conformación de bote se parece a la conformación de silla, excepto que el grupo metileno del “reposa pies” está doblado hacia arriba. Sin embargo, la conformación de bote experimenta tensión torsional, debido a que hay enlaces eclipsados.

El eclipsamiento provoca que los dos hidrógenos de los extremos del “bote” interfieran entre sí. Estos hidrógenos se conocen como **hidrógenos mástil**, debido a que apuntan hacia arriba en los extremos del bote, como dos mástiles. La proyección de Newman de la figura 3-20 muestra este eclipsamiento de los enlaces carbono-carbono a lo largo de los lados del bote.

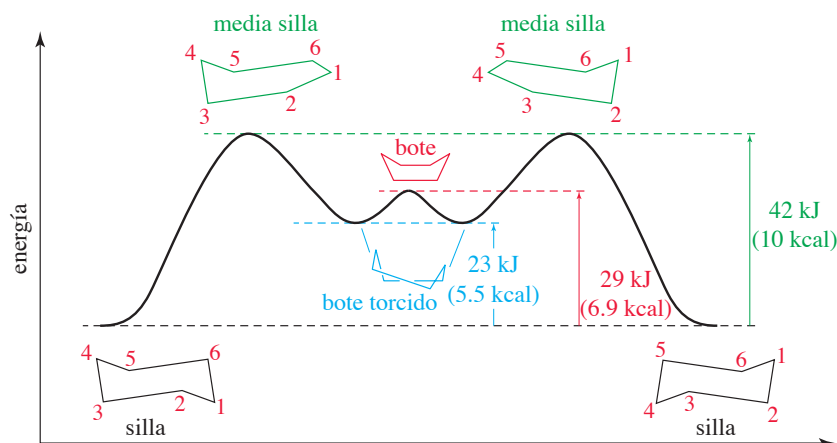
Una molécula de ciclohexano en la conformación de bote en realidad existe como una **conformación de bote torcido** ligeramente sesgada, también mostrada en la figura 3-20. Si ensambla su modelo molecular en la conformación de bote y lo tuerce un poco, los hidrógenos mástil se mueven de tal forma que se alejan uno de otro, y el eclipsamiento de los enlaces se reduce. Aunque el bote torcido tiene un poco menos energía que el bote simétrico, aún tiene alrededor de 23 kJ (5.5 kcal) más energía que la conformación de silla. Cuando alguien habla de la “conformación de bote”, con frecuencia se refiere a la conformación de bote torcido (o simplemente **torcido**).

En cualquier instante, la mayoría de las moléculas de una muestra de ciclohexano se encuentran en conformaciones de silla. Sin embargo, la barrera energética entre el bote y la silla es suficientemente baja para que cambien de conformación muchas veces cada segundo. La interconversión entre la silla y el bote ocurre volteando hacia arriba el descansar pies de la silla para llegar a la conformación de bote. El punto de energía más alto en este proceso es la conformación en la que el descansar pies se encuentra en el mismo plano que los átomos que forman el asiento de la molécula. Este arreglo inestable se conoce como **conformación de media silla**. La figura 3-21 muestra cómo la energía del ciclohexano varía conforme pasa de la forma de silla a la de bote y éste pasa a formar la otra conformación de silla.

Las conformaciones de las moléculas biológicas son críticas para su actividad. Por ejemplo, los esteroides se ajustan a sus receptores sólo en una conformación. El ajuste correcto activa al receptor, lo que da como resultado una respuesta biológica.

3-13B Posiciones axial y ecuatorial

Si pudiéramos congelar al ciclohexano en una conformación de silla, veríamos que existen dos tipos diferentes de enlaces carbono-hidrógeno. Seis de los enlaces (uno en cada átomo de carbono) están dirigidos hacia arriba y hacia abajo, de forma paralela al eje del anillo. Éstos se conocen como **enlaces axiales**. Los otros seis enlaces apuntan hacia fuera del anillo, a lo largo del “ecuador” del anillo. Éstos se conocen como **enlaces ecuatoriales**. Los enlaces e

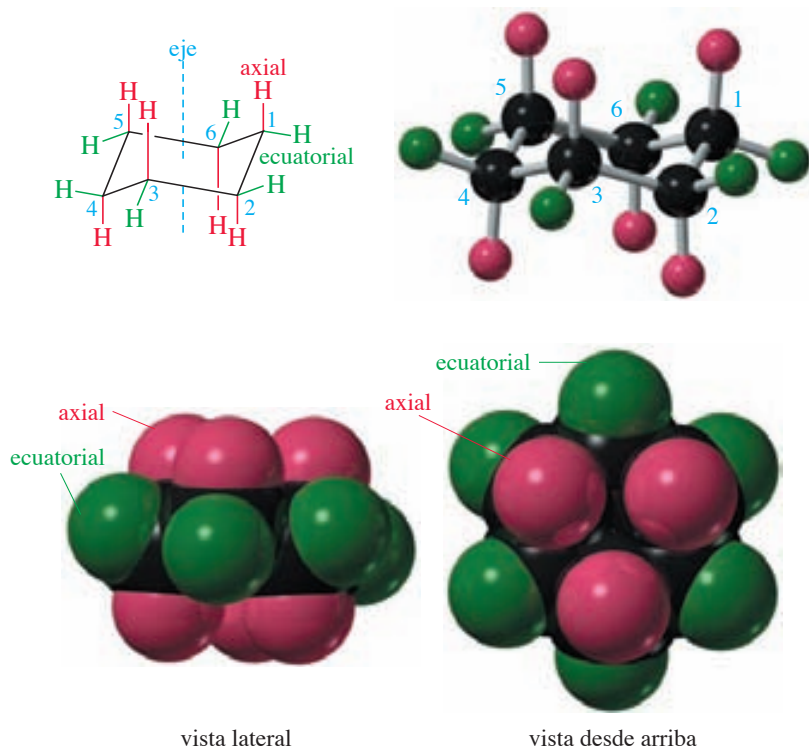


■ FIGURA 3-21

Energía conformacional del ciclohexano. La conformación de silla es la más estable, seguida por la conformación de bota torcido. Para pasar entre estas dos conformaciones, la molécula debe pasar por la conformación inestable de media silla.

hidrógenos axiales se muestran en rojo en la figura 3-22, y los enlaces e hidrógenos ecuatoriales se muestran en verde.

Cada átomo de carbono del ciclohexano está enlazado a dos átomos de hidrógeno, uno apuntando hacia arriba y otro hacia abajo. Al numerar los átomos de carbono en la figura 3-22, el C1 tiene un enlace axial hacia arriba y uno ecuatorial hacia abajo. El C2 tiene un enlace ecuatorial hacia arriba y un enlace axial hacia abajo. El patrón se repite de manera alternada. Los átomos de carbono con números impares tienen enlaces axiales hacia arriba y enlaces ecuatoriales hacia abajo, como el C1. Los carbonos con números pares tienen enlaces ecuatoriales hacia arriba y axiales hacia abajo, como en el C2. Este patrón de alternancia axial y ecuatorial es útil para predecir las conformaciones de ciclohexanos sustituidos, como vimos en las secciones 3-13 y 3-14.



■ FIGURA 3-22

Los enlaces axiales tienen una disposición vertical, paralela al eje del anillo. Los enlaces ecuatoriales apuntan hacia fuera, en dirección del ecuador del anillo. Cuando los numeramos aquí, los carbonos con números impares tienen sus enlaces axiales *hacia arriba*, y sus enlaces ecuatoriales *hacia abajo*. Los carbonos con números pares tienen sus enlaces axiales *hacia abajo* y los ecuatoriales *hacia arriba*.

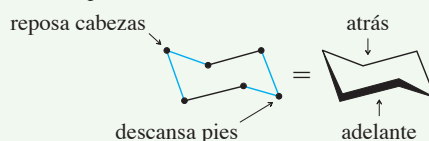
ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO DIBUJAR CONFORMACIONES DE SILLA

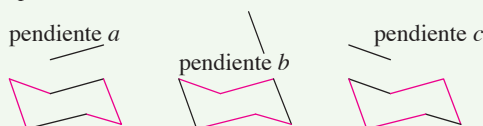
Hacer dibujos realistas de las conformaciones del ciclohexano no es difícil, pero debemos seguir ciertas reglas para mostrar las posiciones reales y los ángulos de los sustituyentes en el anillo. Haga un anillo ciclohexano con sus modelos, colóquelo en conformación de silla y utilícelo mientras continúa con esta explicación. Cuando tenga su modelo en el ángulo que corresponda a un dibujo, los ángulos de los enlaces del modelo deben coincidir con los ángulos del dibujo.

Para dibujar la estructura de los enlaces carbono-carbono, primero dibuje dos líneas paralelas ligeramente inclinadas y un poco desfasadas. Los átomos de los extremos de estos enlaces se encuentran en un plano, y éstos definen lo que será “el asiento” de nuestra silla.

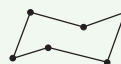
Dibuje los carbonos del reposa cabezas y del descansa pies, y dibuje las líneas que los conectan con los del asiento. Las dos líneas que conectan el carbono del reposa cabezas deben ser paralelas a las dos líneas que conectan el descansa pies.



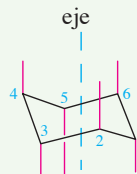
Observe que la estructura de los enlaces carbono-carbono utiliza líneas con sólo tres pendientes distintas, denotadas como *a*, *b* y *c*. Compare este dibujo con su modelo, y observe los pares de enlaces carbono-carbono con tres pendientes distintas.



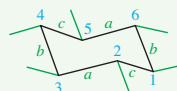
Podemos dibujar la silla con el reposa cabezas hacia la izquierda y el descansa pies hacia la derecha, o al revés. Practique haciendo ambos dibujos.



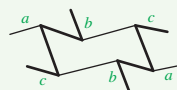
Ahora coloque los enlaces axial y ecuatorial. Los enlaces axiales se dibujan de manera vertical, hacia arriba o hacia abajo. Cuando un vértice de la silla apunta hacia arriba, su enlace axial también apunta en esa dirección. Si el vértice apunta hacia abajo, su enlace axial también. El C1 es un vértice que apunta hacia abajo, y su enlace axial también apunta hacia abajo. El C2 apunta hacia arriba, y su enlace axial también lo hace.



Los enlaces ecuatoriales son más difíciles. Cada átomo de carbono se representa por medio de un vértice formado por dos líneas (enlaces), que tienen dos de las pendientes posibles *a*, *b* y *c*. Cada enlace ecuatorial debe tener la tercera pendiente: la pendiente que *no* está representada por las dos líneas que forman el vértice.



Observe su modelo mientras añade los enlaces ecuatoriales. El vértice C1 está formado por líneas con pendientes *b* y *c*, por lo que su enlace ecuatorial debe tener la pendiente *a*. El enlace ecuatorial de C2 debe tener la pendiente *b*, y así sucesivamente. Observe los patrones en forma de las letras W o M que resultan cuando estos enlaces se dibujan correctamente.



PROBLEMA 3-20

La conformación de silla del ciclohexano que acabamos de dibujar, tiene el reposa cabezas hacia la izquierda y el descansa pies hacia la derecha. Dibuje la conformación de silla del ciclohexano con sus enlaces axial y ecuatorial, de tal forma que tenga el reposa cabezas a la derecha y el descansa pies hacia la izquierda

PROBLEMA 3-21

Dibuje el 1,2,3,4,5,6-hexametilciclohexano con todos los grupos metilo

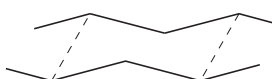
(a) en posiciones axiales.

(b) en posiciones ecuatoriales.

Si sus anillos ciclohexano lucen raros o mal hechos cuando utiliza el método analítico que acabamos de presentar, entonces intente con el método artístico:* Dibuje una M amplia, y debajo de ella dibuje una W amplia, desplazada aproximadamente la mitad de la longitud de un enlace, entre un lado y el otro. Conecte el segundo y cuarto átomos para generar el anillo del ciclohexano con cuatro enlaces ecuatoriales.

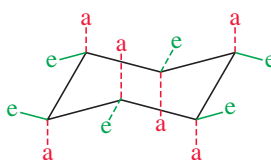
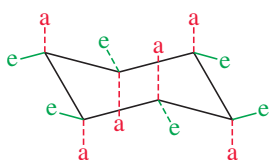


W desplazada hacia la derecha



W desplazada hacia la izquierda

Los otros dos enlaces ecuatoriales se dibujan de manera paralela a las conexiones del anillo. Después se dibujan los enlaces axiales de forma vertical.



Un sustituyente en un anillo ciclohexano (en la conformación de silla) puede ocupar una posición axial o una ecuatorial. En muchos casos, la reactividad del sustituyente depende de si su posición es axial o ecuatorial. Las dos conformaciones de silla posibles para el metilciclohexano aparecen en la figura 3-23. Estas conformaciones están en equilibrio, debido a que se interconvierten a temperatura ambiente. La conformación de bote (en realidad, la de bote torcido) sirve como conformación intermedia en esta **interconversión silla-silla**, a la cual en ocasiones

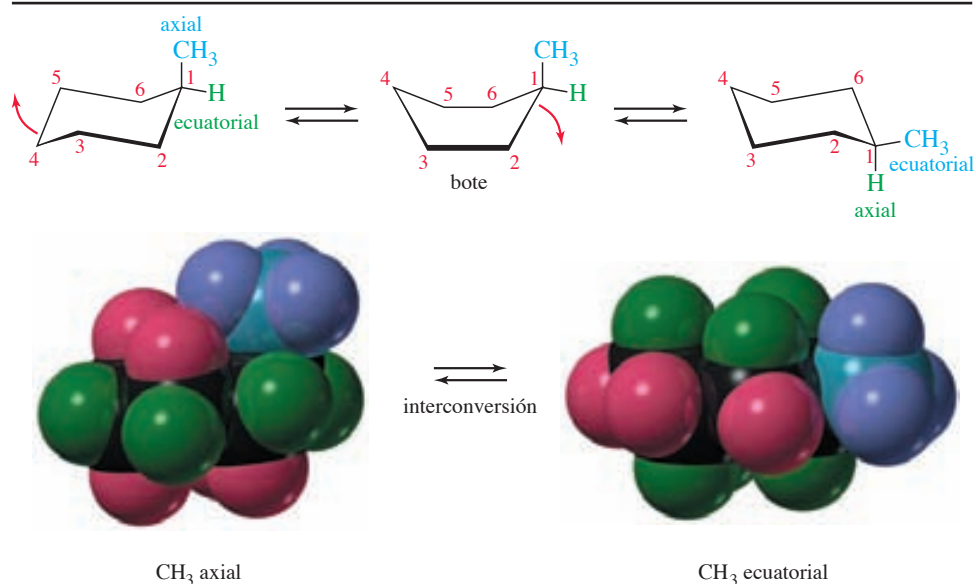
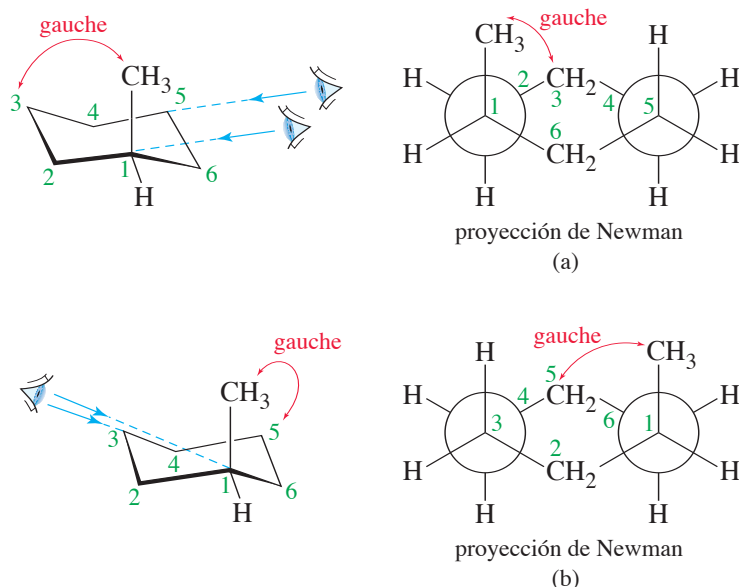
3-14**Conformaciones de ciclohexanos monosustituídos**

FIGURA 3-23

Interconversión silla-silla del metilciclohexano. El grupo metilo es axial en una conformación, y ecuatorial en la otra.

*Véase V. Dragojlovic, *J. Chem. Educ.* 2001, 78, 923.



■ FIGURA 3-24

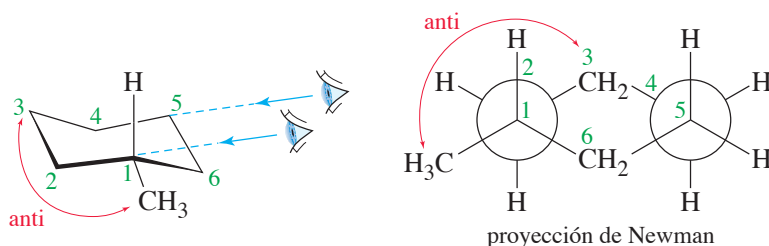
(a) Cuando el sustituyente metilo está en una posición axial en el C1, tiene una conformación gauche con respecto al C3. (b) El grupo metilo axial en C1 también es gauche con respecto al C5 del anillo.

se le llama “interconversión del anillo”. Coloque átomos de distintos colores en las posiciones axial y ecuatorial de su modelo del ciclohexano, y observe que la interconversión silla-silla cambia de axial a ecuatorial, y de ecuatorial a axial.

Las dos conformaciones de silla del metilciclohexano se interconvierten a temperatura ambiente, por lo que la conformación de menor energía predomina. Mediciones cuidadosas han demostrado que la silla con el grupo metilo en una posición ecuatorial es la conformación más estable. Tiene aproximadamente 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol) menos energía que la conformación con el grupo metilo en una posición axial. Estas dos conformaciones de silla tienen menos energía que cualquiera de las conformaciones de bote. Podemos mostrar cómo surge la diferencia de energía de 7.6 kJ entre las posiciones axial y ecuatorial, analizando modelos moleculares y proyecciones de Newman de las dos conformaciones. Primero, haga un modelo del metilciclohexano y utilícelo para seguir esta explicación.

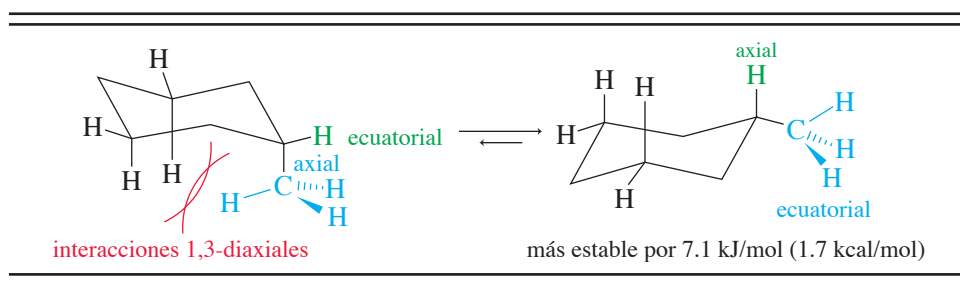
Considere una proyección de Newman que se observa a lo largo de los enlaces del asiento de la conformación, con el grupo metilo axial (figura 3-24a): el grupo metilo está en el C1 y estamos observando desde el C1 hacia el C2. Hay un ángulo de 60° entre el enlace hacia el grupo metilo y el enlace del C2 al C3, lo que coloca al sustituyente metilo axial y al C3 en una relación gauche. Este grupo metilo axial también tiene una conformación gauche con respecto al C5, como verá si observa a lo largo del enlace C1—C6 de su modelo. La figura 3-24b muestra esta segunda relación gauche.

La proyección de Newman para la conformación con el grupo metilo ecuatorial muestra que el grupo metilo tiene una relación anti con el C3 y el C5. La figura 3-25 muestra



■ FIGURA 3-25

Vista a lo largo del enlace C1—C2 de la conformación ecuatorial. Observe que el grupo metilo es anti con respecto al C3.



■ FIGURA 3-26

El sustituyente axial interfiere con los hidrógenos axiales del C3 y del C5. Esta interferencia se conoce como interacción 1,3-diaxial.

la proyección de Newman a lo largo del enlace C1—C2, con la relación anti del grupo metilo con el C3.

PROBLEMA 3-22

Haga una proyección de Newman, parecida a la que aparece en la figura 3-25, a través del enlace C1—C6 en la conformación ecuatorial del metilciclohexano. Muestre que el grupo metilo ecuatorial también es anti con respecto al C5. (Puede resultar útil si utiliza sus modelos).

La conformación axial del metilciclohexano tiene dos interacciones gauche, y cada una representa aproximadamente unos 3.8 kJ (0.9 kcal) de energía adicional. El grupo metilo ecuatorial no tiene interacciones gauche. Por lo tanto, se puede establecer que la conformación axial tiene más energía, aproximadamente unos 7.6 kJ (1.8 kcal) por mol, lo que coincide bastante con el valor experimental. La figura 3-26 muestra que la relación gauche del grupo metilo axial con respecto al C3 y el C5, ubica a los hidrógenos del metilo cerca de los hidrógenos axiales de estos carbonos, ocasionando que sus densidades electrónicas interfieran. Esta forma de impedimento estérico se conoce como **interacción 1,3-diaxial**, ya que involucra a los sustituyentes que se encuentran en los átomos de carbono del anillo que tienen una relación 1,3. Estas interacciones 1,3-diaxial no se presentan en la conformación ecuatorial.

Un grupo más grande por lo general presenta una mayor diferencia de energía entre las posiciones axial y ecuatorial, debido a que la interacción 1,3-diaxial que aparece en la figura 3-26 es más fuerte en el caso de grupos más grandes. La tabla 3-6 presenta las diferencias de energía entre las posiciones axial y ecuatorial de varios grupos alquilo y grupos funcionales. La posición axial tiene más energía en cada caso.

TABLA 3-6

Diferencias de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial de ciclohexanos monosustituídos

	X	ΔG (axial-ecuatorial)	
		(kJ/mol)	(kcal/mol)
	—F	0.8	0.2
	—CN	0.8	0.2
	—Cl	2.1	0.5
	—Br	2.5	0.6
	—OH	4.1	1.0
	—COOH	5.9	1.4
	—CH ₃	7.6	1.8
	—CH ₂ CH ₃	7.9	1.9
	—CH(CH ₃) ₂	8.8	2.1
	—C(CH ₃) ₃	23	5.4

PROBLEMA 3-23

La tabla 3-6 muestra que la diferencia de energía axial-ecuatorial de los grupos metilo, etilo e isopropilo aumenta gradualmente: 7.6, 7.9 y 8.8 kJ/mol (1.8, 1.9 y 2.1 kcal/mol). El grupo *ter*-butilo salta hasta una diferencia de energía de 23 kJ/mol (5.4 kcal/mol), más del doble del valor que corresponde al grupo isopropilo. Dibuje representaciones de las conformaciones axiales del isopropilciclohexano y del *ter*-butilciclohexano, y explique por qué el sustituyente *ter*-butilo experimenta un aumento tan grande en la energía axial, con respecto al grupo isopropilo.

PROBLEMA 3-24

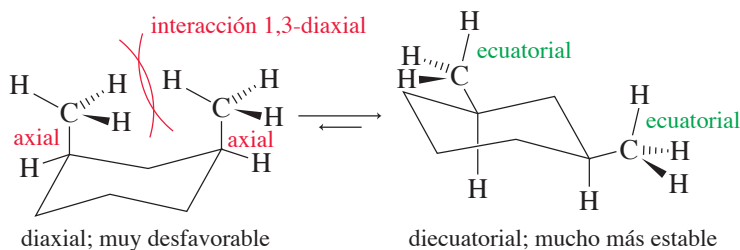
Dibuje la conformación más estable del

- (a) etilciclohexano (b) 3-isopropil-1,1-dimetilciclohexano
(c) *cis*-1-*ter*-butil-4-isopropilciclohexano

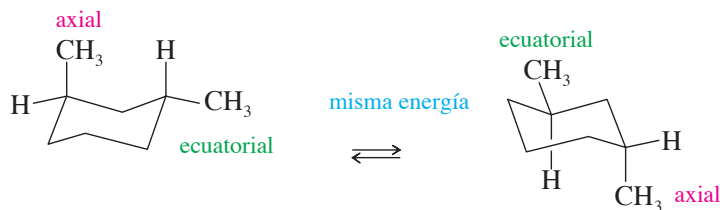
3-15

Conformaciones de ciclohexanos disustituídos

La interferencia estérica entre sustituyentes que se encuentran en posiciones axiales es muy severa cuando hay grupos grandes en dos átomos de carbono que mantienen una relación 1,3-diaxial (*cis* en C1 y C3, o C1 y C5), como en las dos conformaciones de silla del *cis*-1,3-dimetilciclohexano que presentamos. La conformación menos estable tiene a ambos grupos metilo en posiciones axiales. La conformación más estable tiene a los dos grupos metilo en posiciones ecuatoriales. Observe la fuerte y desfavorable interacción 1,3-diaxial entre los dos grupos metilo de la conformación diaxial. La molécula puede disminuir esta interferencia 1,3-diaxial si hace una interconversión hacia la conformación diecuatorial. Utilice sus modelos para comparar las formas diaxial y diecuatorial del *cis*-1,3-dimetilciclohexano.



El *trans*-1,3-dimetilciclohexano tiene una interacción 1,3-diaxial. Cualquiera de sus conformaciones de silla coloca a un grupo metilo en una posición axial y al otro en una posición ecuatorial. Estas conformaciones tienen energías iguales y están presentes en cantidades iguales.

Conformaciones de silla del trans-1,3-dimetilciclohexano

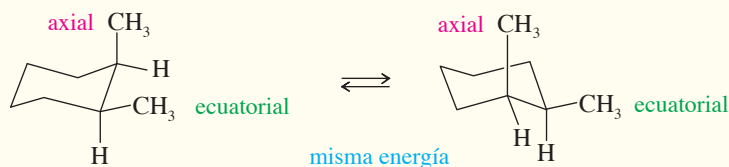
Ahora podemos comparar las estabildades relativas de los isómeros *cis* y *trans* del 1,3-dimetilciclohexano. La conformación más estable del isómero *cis* tiene a los dos grupos metilo en posiciones ecuatoriales. Cualquier conformación del isómero *trans* coloca a un grupo metilo en una posición axial. Por lo tanto, el isómero *trans* tiene más energía que el isómero *cis*, aproximadamente 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol), la diferencia de energía entre los grupos metilo en posiciones axial y ecuatorial. Recuerde que los isómeros *cis* y *trans* no pueden interconvertirse, y no hay equilibrio entre éstos.

PROBLEMA RESUELTO 3-3

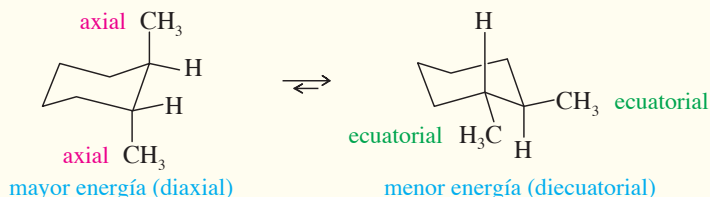
- (a) Dibuje las dos conformaciones de silla del *cis*-1,2-dimetilciclohexano, y determine cuál conformero es más estable.
 (b) Repita el inciso anterior para el isómero *trans*.
 (c) Prediga cuál isómero (*cis* o *trans*) es más estable.

SOLUCIÓN

- (a) Las dos posibles conformaciones de silla del isómero *cis* se interconvierten a temperatura ambiente. Cada una coloca a un grupo metilo en posición axial y a otro en posición ecuatorial, lo que les da la misma energía.



- (b) Las dos conformaciones de silla del isómero *trans* se interconvierten a temperatura ambiente. Los dos grupos metilo son axiales en una conformación, y los dos son ecuatoriales en la otra. La conformación diecuatorial es más estable, debido a que ninguno de los grupos metilo ocupa la posición axial más tensa.



- (c) El isómero *trans* es más estable. La conformación más estable del isómero *trans* es diecuatorial y por lo tanto tiene 7.6 kJ/mol (1.8 kcal/mol) menos de energía que cualquiera de las conformaciones del isómero *cis*, en las que cada una tiene un grupo metilo axial y uno ecuatorial. Recuerde que los isómeros *cis* y *trans* son diferentes y no pueden interconvertirse.

PROBLEMA 3-25

- (a) Dibuje las dos conformaciones de silla del *cis*-1,4-dimetilciclohexano, y determine cuál conformero es el más estable.
 (b) Repita el inciso anterior para el isómero *trans*.
 (c) Prediga cuál isómero (*cis*-*trans*) es más estable.

PROBLEMA 3-26

Utilice los resultados del problema 3-25 para completar la siguiente tabla. Cada entrada muestra las posiciones de dos grupos, dispuestos como se indica. Por ejemplo, dos grupos que son *trans* en carbonos adyacentes (*trans*-1,2) deben ser ecuatoriales (e,e) o ambos axiales (a,a).

Posiciones	<i>cis</i>	<i>trans</i>
1,2	(e,a) o (a,e)	(e,e) o (a,a)
1,3		
1,4		

Consejo para resolver problemas

Las interconversiones de los anillos cambian el posicionamiento axial o ecuatorial de los grupos, pero no pueden cambiar sus relaciones *cis-trans*. Para convertir al *cis* en *trans*, sería necesario romper los enlaces, girar y volverlos a formar.

Consejo para resolver problemas

Si numera los átomos de carbono de un ciclohexano, los carbonos con números nones son similares, como lo son los carbonos con números pares. Si todos los carbonos con números nones tienen su enlace axial hacia *arriba* y su enlace ecuatorial hacia *abajo*, todos los carbonos con números pares tendrán su enlace axial hacia *abajo* y su enlace ecuatorial hacia *arriba*. Por ejemplo, en el *cis*-1,3 (ambos hacia arriba, ambos nones) ambos serán axiales o ambos ecuatoriales; en el *cis*-1,2 (ambos hacia arriba, uno impar y uno par) uno será axial y otro ecuatorial. Este consejo le permitirá predecir las respuestas antes de hacer los dibujos.

3-15A Sustituyentes de tamaños distintos

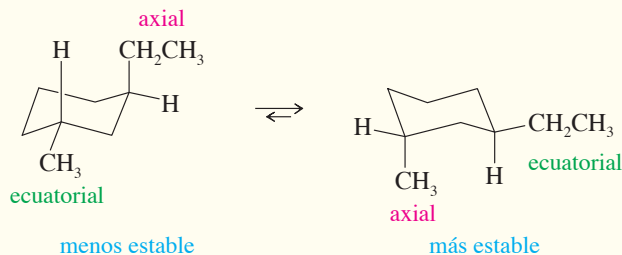
En muchos ciclohexanos sustituidos, los sustituyentes son de diferente tamaño. Como muestra la tabla 3-6 (p. 115), la diferencia de energía entre las posiciones axial y ecuatorial para un grupo más grande es mayor que para un grupo más pequeño. En general, si ambos grupos no pueden ser ecuatoriales, la conformación más estable tiene al grupo más grande en posición ecuatorial y al más pequeño en posición axial.

PROBLEMA RESUELTO 3-4

Dibuje la conformación más estable del *trans*-1-etil-3-metilciclohexano.

SOLUCIÓN

Primero dibujamos las dos conformaciones.



Ambas conformaciones necesitan que uno de los grupos sea axial y el otro ecuatorial. El grupo etilo es más voluminoso que el grupo metilo, por lo que la conformación con el grupo etilo en posición ecuatorial es más estable. Estas conformaciones de silla están en equilibrio a temperatura ambiente, y predomina la que tiene el grupo etilo ecuatorial.

PROBLEMA 3-27

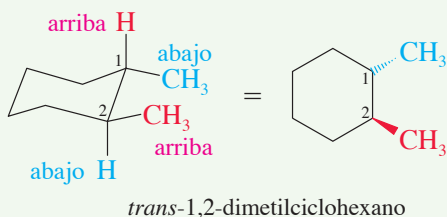
Dibuje las dos conformaciones de silla de cada uno de los siguientes ciclohexanos sustituidos. En cada caso indique la conformación más estable.

- (a) *cis*-1-etil-2-metilciclohexano
(c) *cis*-1-etil-4-isopropilciclohexano

- (b) *trans*-1,2-dietilciclohexano
(d) *trans*-1-etil-4-metilciclohexano

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS**CÓMO RECONOCER ISÓMEROS CIS Y TRANS**

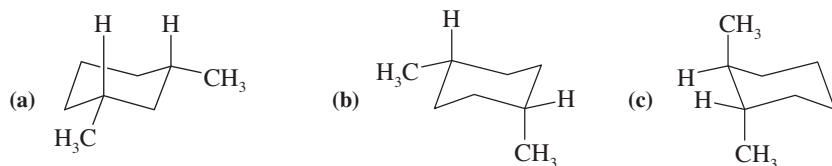
Para algunos alumnos resulta difícil ver una conformación de silla y decir si un ciclohexano disustituido es el isómero *cis* o el isómero *trans*. En el siguiente dibujo, los dos grupos metilo parecen estar orientados en direcciones similares. En realidad son *trans*, pero frecuentemente creen que son *cis*.

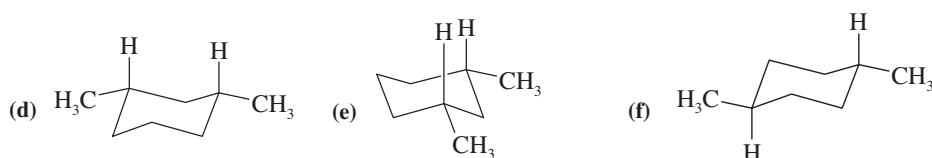


Esta ambigüedad se resuelve al reconocer que cada uno de los carbonos del anillo tiene dos enlaces disponibles, uno hacia arriba y otro hacia abajo. En este dibujo el grupo metilo del C1 está en el enlace de abajo, y el metilo del C2 está en el enlace de arriba. Como uno está abajo y el otro arriba, su relación es *trans*. Una relación *cis* tendría a ambos grupos hacia arriba o hacia abajo.

PROBLEMA 3-28

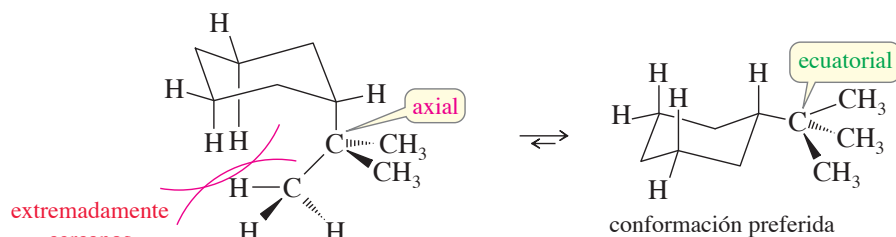
Dé el nombre a los siguientes compuestos. Recuerde que dos enlaces hacia *arriba* son *cis*; dos enlaces hacia *abajo* son *cis*; un enlace hacia *arriba* y uno hacia *abajo* son *trans*.



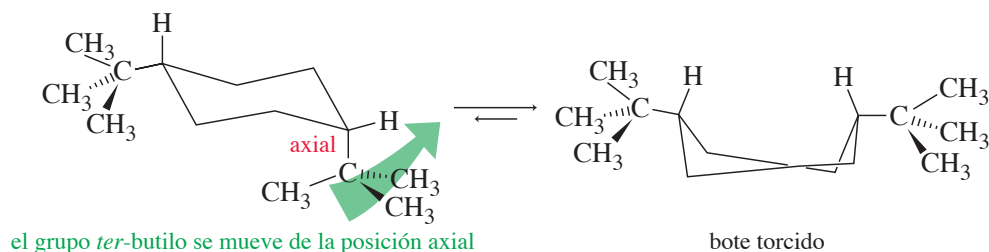


3-15B Grupos extremadamente voluminosos

Algunos grupos, como los grupos *ter*-butilo, son tan voluminosos que están demasiado tensos en posiciones axiales. Sin importar que haya otros grupos presentes, los ciclohexanos con sustituyentes *ter*-butilo son más estables cuando dicho grupo se encuentra en una posición ecuatorial. La siguiente figura muestra las severas interacciones estéricas en una conformación de silla con un grupo *ter*-butilo axial.



Si hay dos grupos *ter*-butilo unidos al anillo, ambos estarán menos tensos en posiciones ecuatoriales. Cuando ninguna de las conformaciones de silla permita a ambos grupos voluminosos estar en posiciones ecuatoriales, podrían forzar al anillo hacia una conformación de bote torcido. Por ejemplo, las dos conformaciones de silla del *cis*-1,4-di-*ter*-butilciclohexano necesitan que uno de los grupos voluminosos *ter*-butilo ocupe una posición axial. Este compuesto es más estable en una conformación de bote torcido que permita a ambos grupos evitar las posiciones axiales.



PROBLEMA 3-29

Dibuje la conformación más estable de

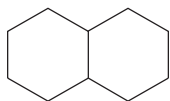
- cis*-1-*ter*-butil-3-etilciclohexano
- trans*-1-*ter*-butil-2-metilciclohexano
- trans*-1-*ter*-butil-3-(1,1-dimetilpropil)ciclohexano

Es posible que dos o más anillos se unan para formar sistemas *bicíclicos* o *policíclicos*. Hay tres maneras en que dos anillos pueden unirse. Los **anillos fusionados** son los más comunes; comparten dos átomos de carbono adyacentes y el enlace entre ellos. Los **anillos puenteados** también son comunes y comparten dos átomos de carbono no adyacentes (llamados **carbonos cabeza de puente**) y uno o más átomos de carbono (del puente) entre ellos. Los **compuestos espirocíclicos**, en los cuales los dos anillos sólo comparten un átomo de carbono y son relativamente raros.

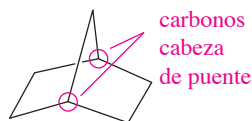
3-16

Moléculas bicíclicas

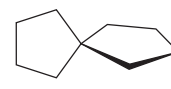
bicíclico fusionado

biciclo[4.4.0]decano
(decalina)

bicíclico puenteado

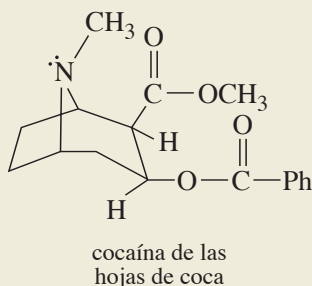
biciclo[2.2.1]heptano
(norbornano)

espirocíclico



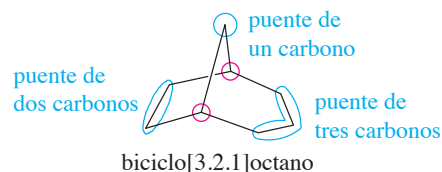
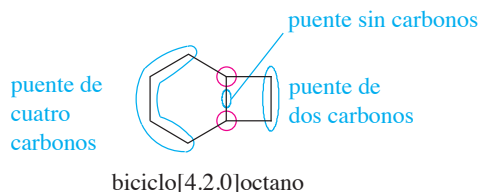
espiro[4.4]nonano

Las moléculas bicíclicas se encuentran en las estructuras de muchos productos naturales. La cocaína es un derivado del biciclo[3.2.1]octano, en el cual el nitrógeno reemplaza a un carbono cabeza de puente.



3-16A Nomenclatura de los alcanos bicíclicos

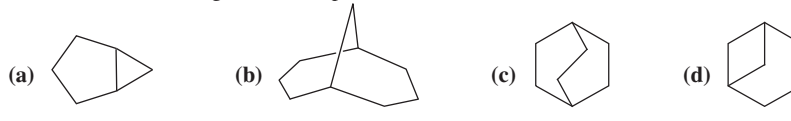
El nombre de un compuesto bicíclico se basa en el nombre del alcano que tiene el mismo número de carbonos que hay en el sistema del anillo. Este nombre va después del prefijo *biciclo* y luego de un conjunto de tres números encerrados entre corchetes. Los siguientes ejemplos contienen ocho átomos de carbono y se nombran biciclo[4.2.0]octano y biciclo[3.2.1]octano, respectivamente.



Todos los sistemas bicíclicos, fusionados y puenteados, tienen tres puentes que conectan a los dos átomos cabeza de puente (círculos rojos) donde se unen o enlazan los anillos. Los números que se encuentran entre corchetes indican el número de átomos de carbono en cada uno de los tres puentes que conectan a los carbonos cabeza de puente, y se encuentran en orden descendente de tamaño.

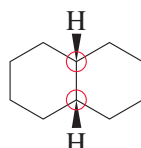
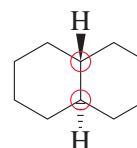
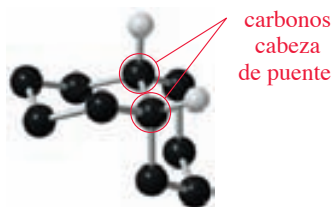
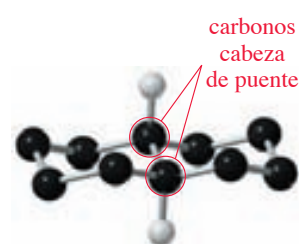
PROBLEMA 3-30

Dé el nombre de los siguientes compuestos.



3-16B *cis*- y *trans*-decalina

La decalina (biciclo[4.4.0]decano) es el ejemplo más común de un sistema de anillos fusionados. Existen dos isómeros geométricos de la decalina, como muestra la figura 3-27. En uno de los isómeros, los anillos están fusionados a través de dos enlaces *cis*, mientras que el otro está fusionado por medio de dos enlaces *trans*. Debe hacer un modelo de la decalina para seguir esta explicación.

*cis*-decalina*trans*-decalina*cis*-decalina*trans*-decalina

■ FIGURA 3-27

cis-decalina presenta una fusión de anillos en el sitio donde el segundo anillo está unido por dos enlaces *cis*. La *trans*-decalina se fusiona a través de dos enlaces *trans*. (Omitimos los demás hidrógenos por razones de claridad).

Si consideramos el anillo de la izquierda en el dibujo de la *cis*-decalina, los enlaces hacia el anillo de la derecha están dirigidos hacia abajo (y los hidrógenos unidos están directamente hacia arriba). Por lo tanto, estos enlaces son *cis*, y ésta es una fusión de anillos *cis*. Uno de los enlaces hacia el anillo de la derecha debe ser axial y el otro ecuatorial. En el caso de la *trans*-decalina, uno de los enlaces hacia el anillo de la derecha está dirigido hacia arriba y el otro hacia abajo. Estos enlaces son *trans* y ésta es una fusión de anillos *trans*. Los dos enlaces hacia el anillo de la derecha son ecuatoriales. Los anillos de seis miembros adoptan conformaciones de silla en sus dos isómeros, como muestra la figura 3-27.

La conformación de la *cis*-decalina es hasta cierto punto flexible, pero el isómero *trans* es bastante rígido. Si uno de los anillos del isómero *trans* hiciera una interconversión silla-silla, los enlaces del segundo anillo se volverían axiales y tendrían 180° de separación. Ésta es una conformación imposible y, por lo tanto, evita cualquier interconversión silla-silla de la *trans*-decalina.

PROBLEMA 3-31

Utilice sus modelos para hacer la interconversión silla-silla de cada uno de los anillos de la conformación de la *cis*-decalina que aparece en la figura 3-27. Dibuje la conformación resultante.

acíclico No cíclico. (p. 103)

alcano Hidrocarburo que sólo tiene enlaces sencillos; un **hidrocarburo saturado**; fórmula general: C_nH_{2n+2} . (p. 83)

ángulo diedro (θ) (también vea **conformaciones**) Ángulo entre dos grupos específicos a tres enlaces que se pueden visualizar en una proyección de Newman. (p. 98).

amilo Antiguo nombre común de **pentilo**. (p. 87)

análisis conformacional Estudio de las energías de distintos arreglos en el espacio por giros en los enlaces sencillos. (p. 99)

calor de combustión Energía liberada cuando un mol de un compuesto se quema con exceso de oxígeno para dar CO_2 y H_2O en una *bomba de combustión calorimétrica*. Da una medida del contenido energético de una molécula. (p. 106)

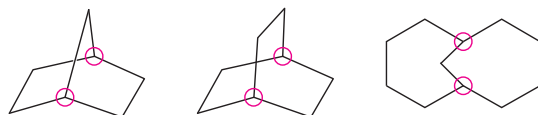
carbonos cabeza de puente Átomos de carbono compartidos por dos o más anillos. Tres cadenas de átomos de carbono (puentes) conectan las cabezas de puente. (p. 119)

cíclico Que contiene un anillo de átomos. (p. 102)

cicloalcano Alcano que contiene un anillo de átomos de carbono; fórmula general: C_nH_{2n} . (p. 103)

combustión Oxidación rápida a temperaturas elevadas en presencia de aire u oxígeno. (p. 95)

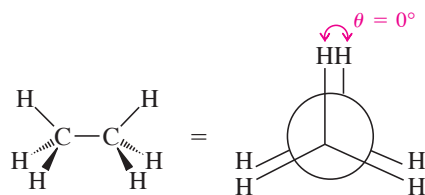
compuesto bicíclico puentado Compuesto que tiene dos anillos unidos en átomos de carbono no adyacentes. (p. 119)



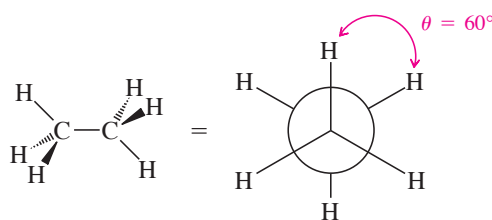
sistemas bicíclicos puentados (los átomos cabeza de puente se denotan con círculos)

compuestos espirocíclicos Compuestos bicíclicos en los que dos anillos comparten un solo átomo de carbono. (p. 119)

conformación alternada Cualquier conformación con los enlaces igualmente espaciados en la proyección de Newman. La conformación con $\theta = 60^\circ$ es una conformación alternada. (p. 98)



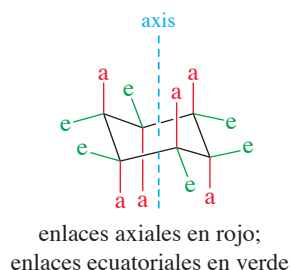
conformación eclipsada del etano



conformación alternada del etano

conformación anti Conformación con un ángulo diedro de 180° entre los grupos más voluminosos. Por lo general es la conformación de menor energía. (p.101)

conformación eclipsada Cualquier conformación con enlaces directamente alineados entre sí, uno detrás de otro, en la proyección de Newman. La conformación con $\theta = 0^\circ$ es una conformación eclipsada. También vea **conformación alternada**. (p. 98)

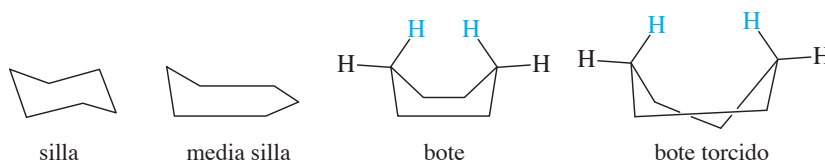


conformación gauche Conformación con un ángulo diedro de 60° entre los grupos más grandes. (p. 101)

conformación sesgada Cualquier conformación que no es precisamente alternada o eclipsada. (p. 98)

conformación totalmente eclipsada Conformación con un ángulo diedro de 0° entre los grupos más voluminosos. Por lo general, ésta es la conformación de mayor energía. (p. 100)

conformaciones de los ciclohexanos (p. 109)



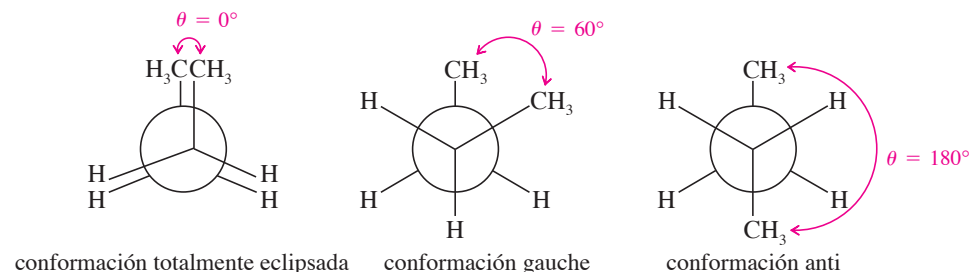
conformación de bote: conformación doblada menos estable del ciclohexano, con ambas partes plegadas hacia arriba. La conformación de bote más estable en realidad es la de **bote torcido** (o simplemente **torcido**). Este torcimiento disminuye al mínimo la tensión torsional y el impedimento estérico.

conformación de media silla: conformación inestable que se encuentra entre la conformación de silla y la conformación de bote. Parte del anillo es plano en la conformación de media silla.

conformación de silla: conformación más estable del ciclohexano, con una parte doblada hacia arriba y otra hacia abajo.

hidrógenos mástil: los dos hidrógenos (azul) de la conformación de bote que apuntan hacia arriba, como mástiles. El bote torcido reduce la repulsión estérica de los hidrógenos mástil.

conformaciones y cónformeros Estructuras que están relacionadas por el giro alrededor de enlaces sencillos. A cada cónformero le corresponde un arreglo en el espacio y está asociado a una energía, por lo general a una conformación alternada le corresponde un mínimo de energía. En la mayoría de los casos las conformaciones y los cónformeros se interconvierten a temperatura ambiente, y se les llama isómeros conformacionales. (p. 97)



craqueo Calentamiento de alcanos de cadena larga para romperlos y obtener moléculas más pequeñas. (p.95)

craqueo catalítico: craqueo en presencia de un catalizador.

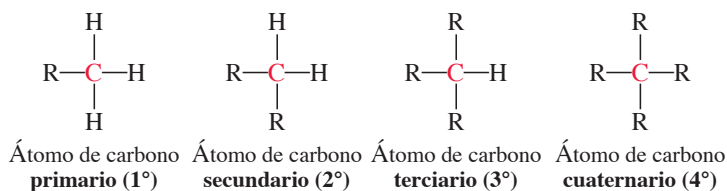
hidrocraqueo: craqueo catalítico en presencia de hidrógeno para generar mezclas de alcanos.

energía torsional o energía conformacional Energía necesaria para girar un enlace hacia una conformación específica. (p. 98)

enlace axial Uno de los seis enlaces (tres hacia arriba y tres hacia abajo alternados) de la conformación de silla del anillo ciclohexano que es paralelo al “eje” del anillo. Los enlaces axiales se muestran en rojo, y los ecuatoriales en verde, en el dibujo de la página 123. (p. 110)

enlace ecuatorial Uno de los seis enlaces (tres abajo y tres arriba alternados) del anillo ciclohexano que están dirigidos hacia fuera, hacia el “ecuador” del anillo. Los enlaces ecuatoriales se muestran en verde en el dibujo de la derecha. (p. 111)

grado de sustitución del alquilo Número de grupos alquilo enlazados a un átomo de carbono en un compuesto o en un grupo alquilo. (p. 88)



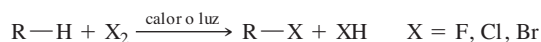
grupo alquilo Grupo de átomos que queda después de que un átomo de hidrógeno es removido de un alcano; sustituyente tipo alcano. Denotado como R. (p. 87)

grupo metileno Grupo $\text{—CH}_2\text{—}$. (p. 84)

grupo metilo Grupo —CH_3 . (p. 87)

grupo metino Grupo —CH— .

halogenación Reacción de los alcanos con los halógenos en presencia de calor o luz, para dar productos con átomos de halógenos al sustituir átomos de hidrógeno. (p. 96)



hidrato de metano Sustancia parecida al hielo que consiste en moléculas individuales de metano atrapadas en el interior de redes formadas por moléculas de agua. (p. 95)

hidrocarburo aromático Hidrocarburo que cumple con las reglas de aromaticidad. (p. 71)

hidrofílico Que siente atracción por el agua; que es soluble en agua.

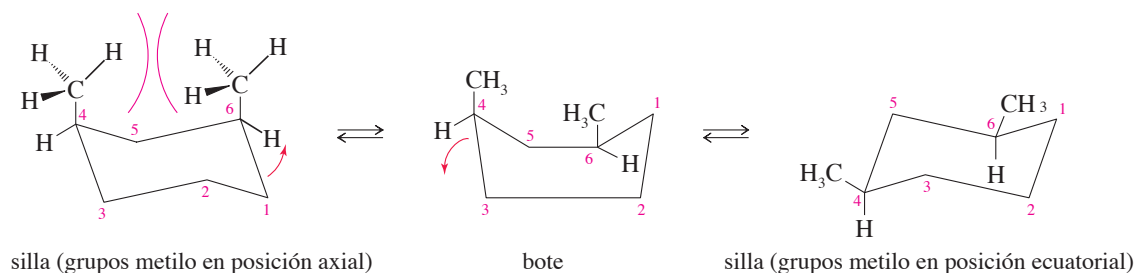
hidrofóbico Que siente repulsión por el agua; que es insoluble en agua. (p. 91)

homólogos Dos compuestos que sólo difieren en uno o más grupos $\text{—CH}_2\text{—}$. (p. 84)

impedimento estérico Interferencia entre dos grupos voluminosos que están tan cerca que sus densidades electrónicas experimentan repulsión. (p. 101)

interacción 1,3-diaxial Impedimento estérico fuerte entre dos grupos axiales de los carbonos del ciclohexano con un carbono entre ellos. (p. 115)

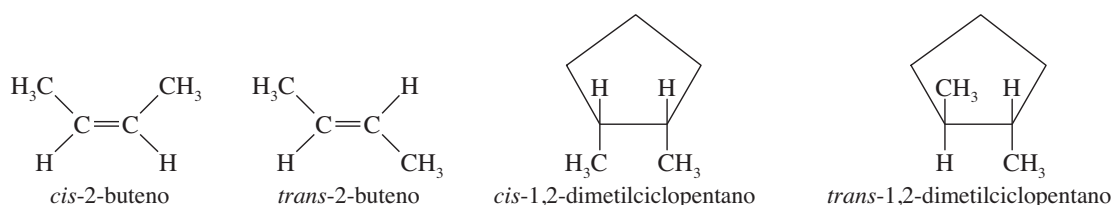
interconversión silla-silla (interconversión del anillo) Proceso que experimenta una conformación de silla de un ciclohexano para pasar a otra conformación de silla, con todas las posiciones axiales y ecuatoriales invertidas. La conformación de bote (o bote torcido) es una etapa intermedia de interconversión silla-silla. (p. 114)



isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Estereoisómeros que sólo difieren en sus arreglos de los sustituyentes *cis* o *trans* en un anillo o en un enlace doble. (p. 105)

cis: tiene dos grupos dirigidos hacia la misma cara de un anillo o enlace doble.

trans: tiene dos grupos dirigidos hacia caras opuestas de un anillo o enlace doble.



isómeros estructurales Isómeros cuyos átomos están conectados de manera distinta; difieren en su secuencia de enlace. (p. 55)

isómeros geométricos Vea **isómeros *cis-trans***, el término IUPAC. (p. 105)

***n*-alcano, alcano normal, o alcano de cadena lineal** Alcano con todos sus átomos de carbono en una sola cadena, sin ramificaciones o sustituyentes alquilo. (p. 85)

nombres comunes Nombres que se han desarrollado de manera histórica, por lo general hay un nombre específico para cada compuesto; también se les llama **nombres triviales**. (p. 85)

nombres IUPAC Nombres sistemáticos que siguen las reglas adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry). (p. 86)

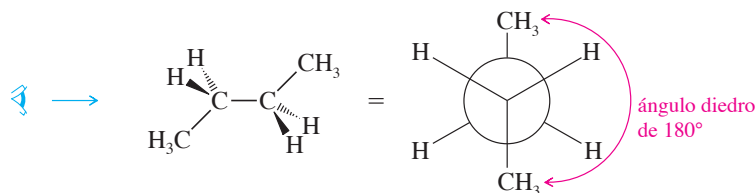
nombres sistemáticos Es la nomenclatura de los compuestos químicos que establece la IUPAC; esta nomenclatura sigue las reglas adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. (p. 86)

número de octano Medida de las propiedades antidetonantes de una mezcla de gasolina. El número de octanos es el porcentaje de isooctano (2,2,4-trimetilpentano) en una mezcla isooctano/heptano que comienza a detonar con la misma proporción de compresión que la gasolina que se está probando. (p. 93)

parafinas Otro término para los alcanos. (p. 95)

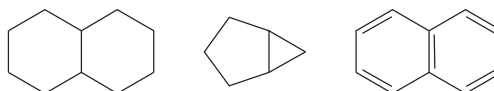
proyecciones de caballete Una forma de representar conformaciones en perspectiva de un ángulo que apunta hacia el enlace carbono-carbono. (p. 98)

proyecciones de Newman Forma de dibujar las conformaciones de una molécula observando a través de un átomo frontal. (p. 97)



proyección de Newman del butano en la conformación anti

sistema de anillos fusionados Molécula en la que dos o más anillos comparten dos átomos de carbono adyacentes. (p. 119)



sistema de anillos fusionados

queroseno Combustible ligero, volátil destilado del petróleo, con un intervalo de ebullición más elevado que la gasolina y más bajo que el diesel. El queroseno antes se utilizaba en linternas y calentadores, pero ahora la mayor parte de esta fracción del petróleo se refina todavía más para utilizarse como combustible de aviones. (p. 93)

tensión angular o tensión de Baeyer Tensión asociada con la distorsión de los ángulos de enlace para obtener ángulos más pequeños (o más grandes). (p. 106)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 3

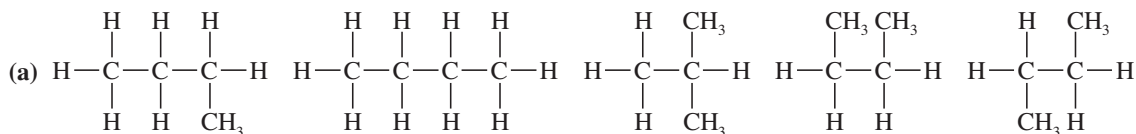
1. Explicar y predecir tendencias en las propiedades físicas de los alcanos.
2. Nombrar correctamente a los alcanos, cicloalcanos y alcanos bicíclicos.
3. Dado el nombre de un alcano, dibujar su estructura y dar su fórmula molecular.
4. Comparar las energías de las conformaciones de los alcanos y predecir la conformación más estable.
5. Comparar las energías de los cicloalcanos y explicar la tensión de anillo.
6. Identificar y dibujar los estereoisómeros cis y trans de los cicloalcanos.
7. Dibujar apropiadamente las conformaciones del ciclohexano y predecir las conformaciones más estables de los ciclohexanos sustituidos.

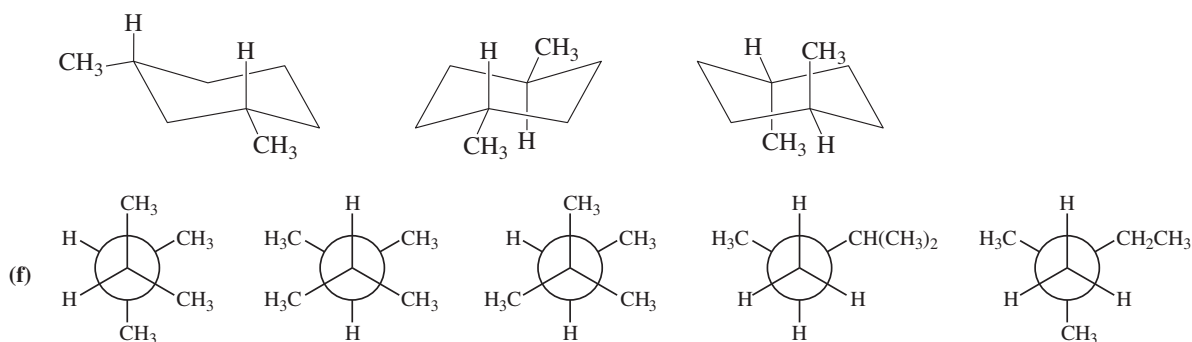
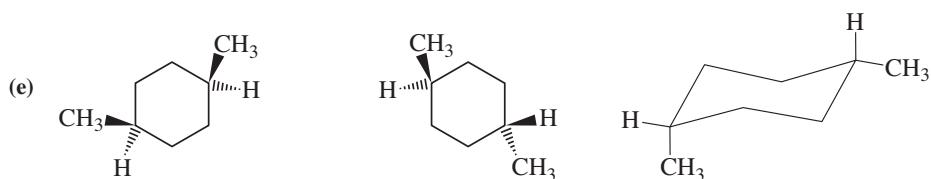
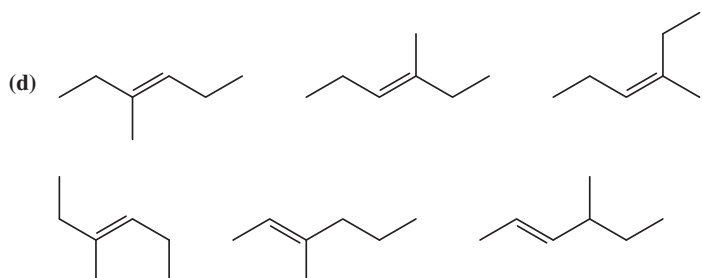
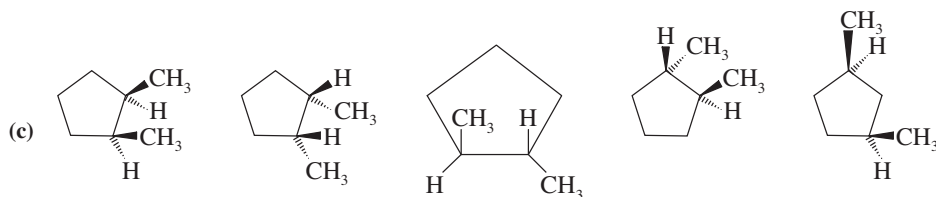
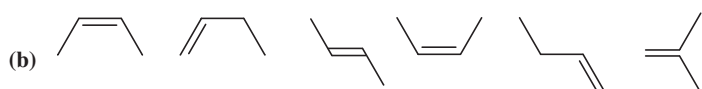
Problemas de estudio

3-32 Defina y proporcione un ejemplo de cada término.

- | | | |
|------------------------------------|--|---|
| (a) <i>n</i> -alcano | (b) alqueno | (c) alquino |
| (d) saturado | (e) hidrofóbico | (f) aromático |
| (g) hidrofílico | (h) combustión | (i) grupo metileno |
| (j) grupo metilo | (k) nombre común | (l) nombre IUPAC |
| (m) conformaciones | (n) proyecciones de Newman | (o) eclipsada |
| (p) alternada | (q) conformero gauche | (r) conformero anti |
| (s) craqueo catalítico | (t) isómeros <i>cis-trans</i> de un anillo | (u) conformación de silla |
| (v) conformación de bote | (w) bote torcido | (x) conformación de media silla |
| (y) posición axial | (z) posición ecuatorial | (aa) interconversión silla-silla |
| (bb) sistema de anillos fusionados | (cc) compuesto bicíclico puenteado | (dd) átomos de carbono cabeza de puente |

3-33 ¿Cuáles de las siguientes estructuras representan al mismo compuesto? ¿Cuáles representan compuestos diferentes?





3-34 Dibuje la estructura que corresponda a cada nombre.

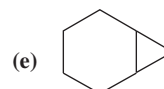
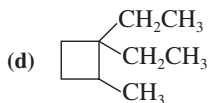
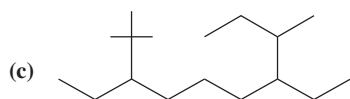
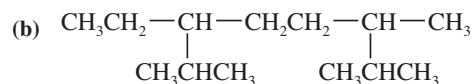
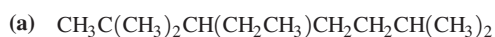
- | | | |
|---|------------------------------|--|
| (a) 3-etiloctano | (b) 4-isopropildecano | (c) <i>sec</i> -butilcicloheptano |
| (d) 2,3-dimetil-4-propilnonano | (e) 2,2,4,4-tetrametilhexano | (f) <i>trans</i> -1,3-dietilciclopentano |
| (g) <i>cis</i> -1-etil-4-metilciclohexano | (h) isobutilciclopentano | (i) <i>ter</i> -butilciclohexano |
| (j) pentilciclohexano | (k) ciclobutilciclohexano | (l) <i>cis</i> -1-bromo-3-clorociclohexano |

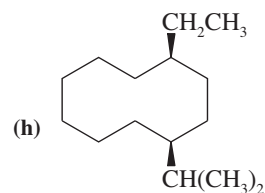
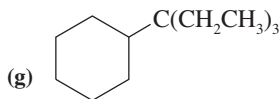
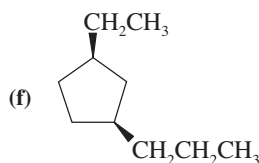
3-35 Cada una de las siguientes descripciones aplica a más de un alcano. En cada caso dibuje y nombre dos estructuras que coincidan con la descripción.

- | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| (a) un isopropilheptano | (b) un dietildecano | (c) un <i>cis</i> -dietilciclohexano |
| (d) un <i>trans</i> -dihalociclopentano | (e) un (2,3-dimetilpentil)cicloalcano | (f) un biciclononano |

3-36 Escriba estructuras de una serie homóloga de alcoholes ($R-OH$) que tenga de uno a seis átomos de carbono.

3-37 Dé el nombre IUPAC de los siguientes alcanos.





3-38 Dibuje y nombre ocho isómeros con la fórmula molecular C_8H_{18} .

3-39 Los siguientes nombres son incorrectos o están incompletos, pero representan estructuras reales. Dibuje cada estructura y nómbrela correctamente.

(a) 2-etilpentano

(b) 3-isopropilhexano

(c) 5-cloro-4-metilhexano

(d) 2-dimetilbutano

(e) 2-ciclohexilbutano

(f) 2,3-dietilciclopentano

3-40 En cada par de compuestos, ¿cuál de ellos tiene el punto de ebullición más alto? Explique su respuesta.

(a) octano o 2,2,3-trimetilpentano

(b) nonano o 2-metilheptano

(c) 2,2,5-trimetilhexano o nonano

3-41 Hay ocho diferentes grupos alquilo de cinco carbonos.

(a) Dibújelos.

(b) Escriba sus nombres sistemáticos.

(c) En cada caso, indique el grado de sustitución (primaria, secundaria o terciaria) del átomo de carbono cabeza, unido a la cadena principal.

3-42 Utilice una proyección de Newman, alrededor del carbono indicado, para representar al conformero más estable de cada compuesto.

(a) 3-metilpentano alrededor del enlace $C2-C3$

(b) 3,3-dimetilhexano alrededor del enlace $C3-C4$

3-43 (a) Dibuje las dos conformaciones de silla del *cis*-1,3-dimetilciclohexano y marque todas las posiciones como axiales o ecuatoriales.

(b) Indique cuál es la conformación de mayor energía y cuál es la de menor energía.

(c) La diferencia de energía en estas dos conformaciones se ha medido y ha resultado ser de aproximadamente 23 kJ/mol (5.4 kcal/mol). ¿Qué tanto de esta diferencia de energía se debe a la energía torsional de las relaciones gauche?

(d) ¿Cuánta energía se debe a la tensión estérica adicional de la interacción 1,3-diaxial?

3-44 Dibuje las dos conformaciones de silla de cada compuesto y marque a los sustituyentes como axial y ecuatorial. En cada caso determine cuál es la conformación más estable.

(a) *cis*-1-etil-2-isopropilciclohexano

(b) *trans*-1-etil-2-isopropilciclohexano

(c) *cis*-1-etil-3-metilciclohexano

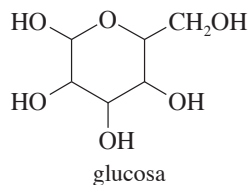
(d) *trans*-1-etil-3-metilciclohexano

(e) *cis*-1-etil-4-metilciclohexano

(f) *trans*-1-etil-4-metilciclohexano

3-45 Utilizando sus conocimientos sobre las energías conformacionales de los ciclohexanos sustituidos, prediga cuál de los dos isómeros de la decalina es más estable. Explique su respuesta.

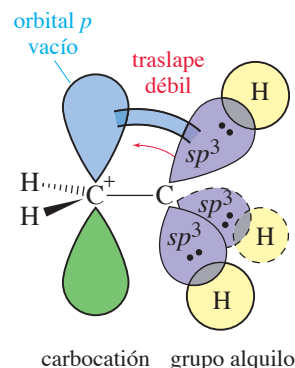
3-46 La forma más estable de la glucosa común contiene un anillo de seis miembros en la conformación de silla, con todos los sustituyentes en posiciones ecuatoriales. Dibuje esta conformación más estable de la glucosa.



***3-47** Dibuje proyecciones de Newman a lo largo del enlace $C3-C4$ para mostrar las conformaciones más y menos estables del 3-etil-2,4,4-trimetilheptano.

***3-48** Estudios conformacionales del etano-1,2-diol ($HOCH_2-CH_2OH$) han demostrado que la conformación más estable alrededor del enlace central $C-C$ es la gauche, la cual es 9.6 kJ/mol (2.3 kcal/mol) más estable que la conformación anti. Dibuje proyecciones de Newman de estos conformeros y explique este curioso resultado.

4

EL ESTUDIO DE
LAS REACCIONES
QUÍMICAS

El aspecto más interesante y útil de la química orgánica es el estudio de las reacciones. No podemos recordar miles de reacciones orgánicas específicas, pero podemos organizarlas en grupos lógicos, de acuerdo con la forma en que se llevan a cabo y los intermediarios involucrados. Comenzaremos nuestro estudio considerando la halogenación de los alcanos, una reacción relativamente simple que ocurre en fase gaseosa, sin un disolvente que complique la reacción. En la práctica los alcanos son tan poco reactivos que rara vez se utilizan como materiales de partida para la mayoría de las síntesis orgánicas. Iniciamos con ellos debido a que ya estudiamos su estructura y propiedades, y sus reacciones son muy sencillas. Una vez que hayamos utilizado a los alcanos para introducir las herramientas en el estudio de reacciones, aplicaremos dichas herramientas a una variedad de reacciones más útiles.

Escribir la ecuación completa, con los reactivos del lado izquierdo y los productos del lado derecho, es sólo el primer paso de nuestro estudio. Si realmente queremos comprender una reacción, también debemos conocer su **mecanismo**; es decir, una descripción detallada de los pasos que siguen los reactivos para formar los productos. Para saber qué tan bien una reacción ocurre hacia la formación de los productos, estudiaremos su **termodinámica**, esto es la energía de la reacción en el equilibrio. Las cantidades de reactivos y productos presentes en el equilibrio dependen de sus estabilidades relativas.

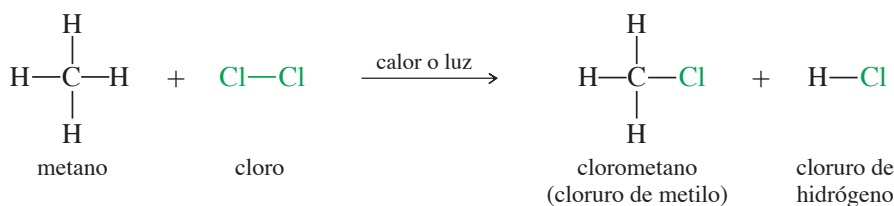
Aun cuando el equilibrio puede tender hacia la formación de un producto, es posible que la reacción no se lleve a cabo a una rapidez útil. Para utilizar una reacción en un periodo de tiempo real (y para evitar que la reacción se vuelva violenta), estudiaremos su **cinética**, la variación de la rapidez de la reacción bajo diferentes condiciones y concentraciones de reactivos. Comprender la cinética de una reacción nos ayuda a proponer mecanismos de reacción consistentes con el comportamiento que observamos.

4-1

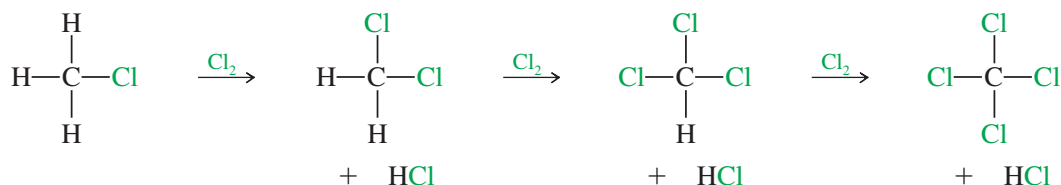
Introducción

La cloración del metano es una reacción industrial importante, la cual tiene un mecanismo de reacción relativamente simple, que ilustra muchos de los principios importantes de una reacción. La reacción del metano con cloro produce una mezcla de productos clorados, cuya composición depende de la cantidad de cloro adicionado, y también de las condiciones de la reacción. Para que esta reacción se lleve a cabo a una rapidez útil, se necesita luz o calor. Cuando se adiciona cloro al metano, la primera reacción es

4-2

Cloración del
metano

Esta reacción puede continuar, pero se necesita calor o luz para cada etapa:



Esta secuencia da lugar al planteamiento de diversas preguntas relacionadas con la cloración del metano. ¿Por qué se necesita calor o luz para que ocurra la reacción? ¿Por qué obtenemos una mezcla de productos? ¿Hay alguna manera de modificar la reacción para obtener sólo un producto puro? ¿Los productos observados se forman porque son los productos más estables? O, ¿se ven favorecidos porque se forman más rápido que otros?

Las respuestas a estas preguntas involucran tres aspectos de la reacción: el mecanismo, la termodinámica y la cinética.

1. El **mecanismo** es la descripción completa, paso a paso, de los enlaces que exactamente se rompen y de los que se forman para generar los productos observados.
2. La **termodinámica** es el estudio de los cambios de energía que acompañan a las transformaciones físicas y químicas. Nos permite comparar la estabilidad de los reactivos y productos, y predecir cuáles compuestos son favorecidos en el equilibrio.
3. La **cinética** es el estudio de la rapidez de la reacción, que determina qué productos se forman más rápido. La cinética también ayuda a predecir cómo cambiará la rapidez si cambiamos las condiciones de una reacción.

Utilizaremos la cloración del metano para mostrar cómo estudiamos una reacción. Para poder proponer un mecanismo detallado para la cloración, debemos aprender todo sobre cómo se lleva a cabo la reacción y qué factores afectan la rapidez de la reacción y la distribución de los productos.

Un cuidadoso estudio de la cloración del metano estableció tres características importantes:

1. *La cloración no ocurre a temperatura ambiente en ausencia de luz.* La reacción comienza cuando la mezcla se expone a la luz o cuando ésta se calienta. Por lo tanto, sabemos que esta reacción requiere alguna forma de energía para *iniciarla*.
2. *La longitud de onda de la luz que resulta más eficaz es la de color azul, ya que es fuertemente absorbida por el cloro en estado gaseoso.* Este hallazgo implica que la luz es absorbida por la molécula de cloro, lo que hace que se active para iniciar la reacción con el metano.
3. *La reacción iniciada por la luz tiene un rendimiento cuántico elevado.* Esto significa que se forman muchas moléculas de producto por cada fotón de luz absorbido. Nuestro mecanismo debe explicar cómo los cientos de reacciones individuales del metano con cloro son el resultado de que una sola molécula de cloro absorba un solo fotón.

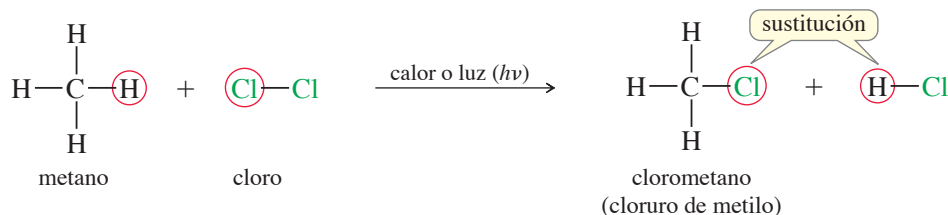
4-3

Para explicar la cloración del metano se ha propuesto un mecanismo de **reacción en cadena**. Una reacción en cadena consiste en tres tipos de pasos elementales:

1. **Paso de iniciación**, el cual genera como producto un intermediario reactivo.
2. **Pasos de propagación**, en los cuales el intermediario reactivo reacciona con una molécula estable para formar un producto y otro intermediario reactivo, lo que permite continuar la cadena hasta que se agota el abasto de reactivos o se destruye el intermediario reactivo.
3. **Pasos de terminación**, en los cuales las reacciones colaterales destruyen a los intermediarios reactivos y tienden a disminuir o a detener la reacción.

Reacción en cadena de radicales libres

Cuando estudiemos la cloración del metano, consideraremos sólo la primera reacción para formar clorometano (comúnmente llamado *cloruro de metilo*). Esta reacción es una **sustitución**: el cloro no se une al metano, sino que el átomo de cloro sustituye a uno de los átomos de hidrógeno, el cual se vuelve parte del subproducto HCl.



4-3A Paso de iniciación: generación de radicales

La luz azul, absorbida por el cloro, pero no por el metano, promueve esta reacción. Por lo tanto, es probable que la iniciación se deba a que una molécula de cloro absorbe la luz. La luz azul tiene la energía necesaria para disociar una molécula de cloro (Cl_2) en dos átomos de cloro, lo cual requiere 242 kJ/mol (58 kcal/mol).^{*} La disociación de una molécula de cloro por la absorción de un fotón ocurre de la siguiente manera:



Observe la forma de anzuelo que tienen las medias flechas utilizadas para mostrar el movimiento de un solo electrón desapareado. Así como utilizamos flechas curvas para representar el movimiento de *pares* de electrones, las utilizamos para representar el movimiento de electrones individuales. Estas medias flechas muestran que los dos electrones del enlace $\text{Cl}-\text{Cl}$ se separan, y cada uno se va con un átomo de cloro.

La separación de una molécula de Cl_2 es un paso de iniciación que produce dos átomos de cloro altamente activos. Un átomo de cloro es un ejemplo de un **intermediario reactivo**, una especie con un tiempo de vida media muy corta que nunca está presente en grandes concentraciones, ya que reacciona tan rápidamente como se forma. Cada átomo $\text{Cl}\cdot$ tiene un número impar de electrones de valencia (siete), uno de los cuales está desapareado. Este electrón desapareado se conoce como *electrón impar* o *electrón radical*. A las especies con electrones desapareados se les llama **radicales** o **radicales libres**. Los radicales son deficientes en electrones, porque carecen de un octeto. El electrón impar se combina rápidamente con un electrón de otro átomo para completar un octeto y formar un enlace. La figura 4-1 muestra las estructuras de Lewis de algunos radicales libres. Los radicales con frecuencia se representan por medio de una estructura con un solo punto que representa el electrón impar desapareado.

Iniciación: formación de intermediarios reactivos.

Los radicales libres pueden estar relacionados con las enfermedades y la aceleración del envejecimiento. En el curso de la vida diaria, las especies reactivas del oxígeno se encuentran en el ambiente y se producen en el cuerpo. Estos compuestos se separan y forman radicales hidroxilo con un tiempo de vida media corta, los cuales pueden reaccionar con las proteínas del cuerpo y el ADN. El daño provocado se acumula y puede generar enfermedades cardíacas, cáncer y envejecimiento prematuro.

Estructuras de Lewis



Se escribe



átomo de cloro

átomo de bromo

radical hidroxilo

radical metilo

radical etilo

FIGURA 4-1

Los radicales libres son especies reactivas con números impares de electrones. El electrón desapareado se representa mediante un punto en la fórmula.

^{*} La energía de un fotón de luz se relaciona con su frecuencia ν mediante la relación $E = h\nu$ donde h es la constante de Planck. La luz azul tiene una energía aproximada de 250 kJ (60 kcal) por einstein (un einstein es un mol de fotones).

PROBLEMA 4-1

Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes radicales libres.

(a) radical etilo, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\cdot$

(b) radical *ter*-butilo, $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot$

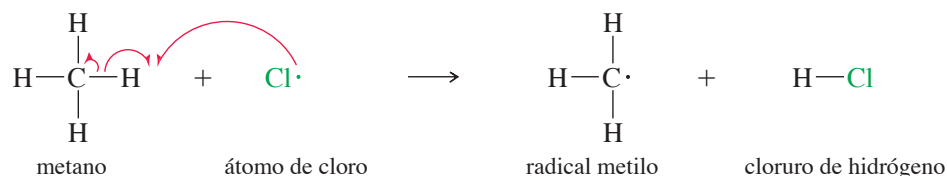
(c) radical isopropilo, (radical 2-propilo)

(d) átomo de yodo

Propagación: formación de productos con la regeneración de intermediarios reactivos.

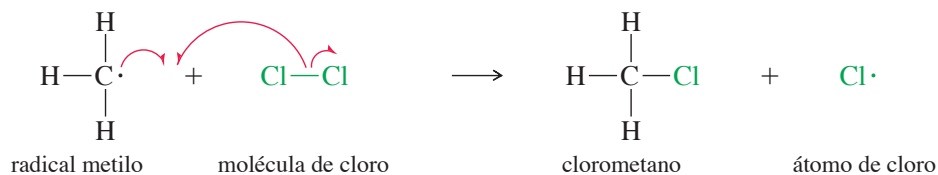
4-3B Pasos de propagación

Cuando un radical de cloro colisiona con una molécula de metano, éste abstrae (quita) un átomo de hidrógeno del metano. Uno de los electrones del enlace C—H permanece en el carbono, mientras que el otro se combina con el electrón impar del átomo de cloro para formar el enlace H—Cl .

Primer paso de propagación

En este paso sólo se forma uno de los productos finales: la molécula de HCl . En un paso posterior se debe formar el clorometano. Observe que el primer paso de propagación comienza con un radical libre (el átomo de cloro), y produce otro radical libre (el radical metilo). La regeneración de un radical libre es característica de un paso de propagación de una reacción en cadena. La reacción puede continuar porque se produce otro intermediario reactivo.

En el segundo paso de propagación, el radical metilo reacciona con una molécula de cloro para formar clorometano. El electrón impar del radical metilo se combina con uno de los dos electrones del enlace Cl—Cl para formar el enlace Cl—CH_3 y el átomo de cloro se queda con el electrón impar.

Segundo paso de propagación

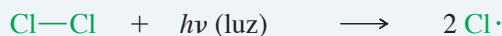
Además de formar clorometano, en el segundo paso de propagación se produce otro radical cloro. Este radical reacciona con otra molécula de metano y produce HCl y un radical metilo, el cual reacciona con Cl_2 para formar clorometano y regenerar otro radical cloro. De esta manera continúa la reacción en cadena hasta que se agotan los reactivos, o alguna otra reacción consume a los intermediarios reactivos. La reacción en cadena explica por qué se forman muchas moléculas de cloruro de metilo y HCl , por cada fotón de luz que es absorbido. Podemos resumir el mecanismo de reacción de la siguiente manera.

**MECANISMO CLAVE 4-1** Halogenación por radicales libres

Como muchas otras reacciones con radicales, la halogenación por radicales libres es una reacción en cadena. Las reacciones en cadena en general requieren uno o más pasos de iniciación para formar radicales, seguidos por pasos de propagación que generan productos y regeneran radicales.

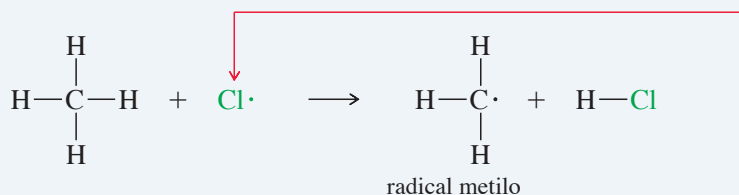
Iniciación: se forman los radicales.

La luz proporciona la energía para separar una molécula de cloro.



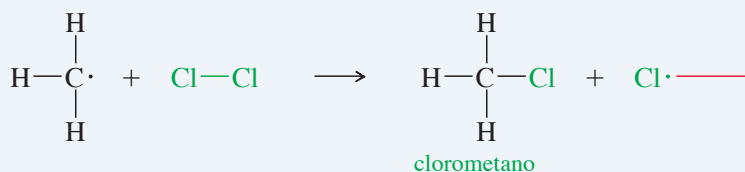
Propagación: un radical reacciona para generar otro radical.

Paso 1: un radical cloro abstrae un hidrógeno para generar un radical alquilo.



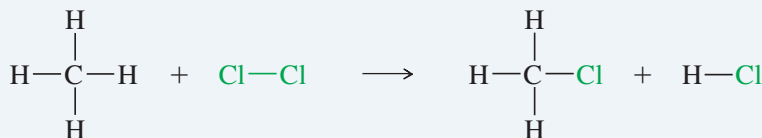
continúa
la cadena

Paso 2: el radical alquilo reacciona con Cl_2 para generar el producto y un radical cloro.



El radical cloro generado en el paso 2 sigue reaccionando como en el paso 1, por lo que la cadena continúa.

La reacción global es simplemente la suma de los pasos de propagación:



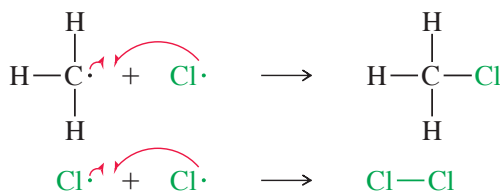
PREGUNTA: ¿Qué factores caracterizan a los pasos de propagación de una reacción en cadena?

PROBLEMA 4-2

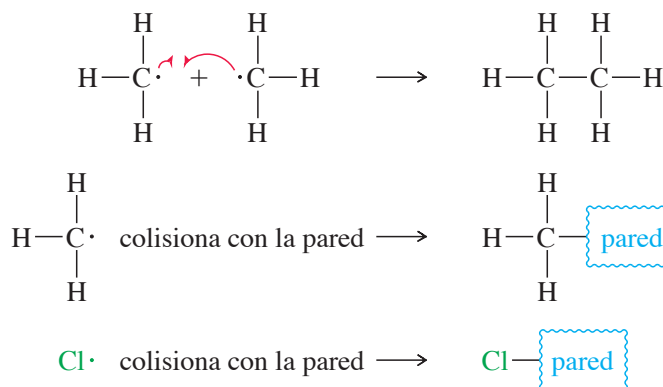
- Escriba los pasos de propagación que llevan a la formación de diclorometano (CH_2Cl_2) a partir de clorometano.
- Explique por qué la halogenación por radicales libres por lo general genera mezclas de productos.
- ¿Cómo podrían en una planta industrial controlar las proporciones de metano y cloro para favorecer la producción de CCl_4 ?, ¿y la de CH_3Cl ?

4-3C Reacciones de terminación

Si algo sucede para que se consuman algunos de los radicales libres intermediarios sin generar otros nuevos, la reacción en cadena disminuirá o se detendrá. Dicha reacción colateral se conoce como **reacción de terminación (o terminal)**: un paso que produce menos intermediarios reactivos (radicales libres) de los que consume. Las siguientes son algunas de las reacciones de terminación posibles en el caso de la cloración del metano:



Terminación: destrucción de los intermediarios reactivos.



Algunos agentes anticancerosos actúan mediante la generación de radicales hidroxilo altamente reactivos, los cuales dañan y degradan el ADN de las células tumorales que se dividen con rapidez. Como resultado, las células mueren y el tumor se reduce. Un ejemplo de un generador de radicales es la bleomicina, la cual se utiliza para el tratamiento de cáncer testicular.

La combinación de cualquiera de los dos radicales libres es un paso de terminación, ya que esto disminuye el número de radicales libres. Otros pasos de terminación involucran reacciones de radicales libres con las paredes de los recipientes o con otros contaminantes. Aunque el primero de estos pasos de terminación genera clorometano, uno de los productos, éste consume los radicales libres que son necesarios para que la reacción continúe, por lo que la cadena se rompe. Su contribución a la cantidad de producto obtenido en la reacción es pequeña, comparada con la contribución de los pasos de propagación.

Mientras una reacción en cadena está en progreso, la concentración de radicales es muy baja. La probabilidad de que dos radicales se combinen en un paso de terminación es menor que la probabilidad de que cada uno encuentre una molécula de reactivo y genere un paso de propagación. Los pasos de terminación se vuelven importantes hacia el final de la reacción, cuando hay relativamente pocas moléculas de reactivos disponibles. En este punto, la probabilidad de que los radicales libres encuentren una molécula de reactivo es menor que la probabilidad de que se encuentren entre sí (o con la pared del recipiente). La reacción en cadena rápidamente se detiene.

Consejo para resolver problemas

En una reacción en cadena de radicales libres, en los pasos de iniciación generalmente se producen nuevos radicales libres. En los pasos de propagación por lo general se combinan un radical libre con un reactivo para generar un producto y otro radical libre. En los pasos de terminación disminuye el número de radicales libres.

PROBLEMA 4-3

Cada uno de los siguientes mecanismos propuestos para la cloración del metano por radicales libres es erróneo. Explique cómo la evidencia experimental rechaza cada uno de estos mecanismos.

- (a) $\text{Cl}_2 + h\nu \rightarrow \text{Cl}_2^*$ (una forma “activada” del Cl_2)
 $\text{Cl}_2^* + \text{CH}_4 \rightarrow \text{HCl} + \text{CH}_3\text{Cl}$
- (b) $\text{CH}_4 + h\nu \rightarrow \cdot\text{CH}_3 + \text{H}\cdot$
 $\cdot\text{CH}_3 + \text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}\cdot$
 $\text{Cl}\cdot + \text{H}\cdot \rightarrow \text{HCl}$

PROBLEMA 4-4

La cloración del hexano por radicales libres tiene un rendimiento muy bajo de 1-clorohexano, mientras que la conversión de ciclohexano en clorociclohexano tiene un rendimiento muy alto.

- (a) ¿Cómo explica esta diferencia?
 (b) ¿Qué proporción de reactivos (ciclohexano y cloro) utilizaría para la síntesis de clorociclohexano?

4-4 Constantes de equilibrio y energía libre

Ahora que hemos determinado un mecanismo para la cloración del metano, podemos considerar las energías de los pasos individuales. Comencemos repasando algunos de los principios que necesitamos para esta explicación.

La **termodinámica** es la rama de la química que estudia los cambios de energía que acompañan a las transformaciones físicas y químicas. Estos cambios de energía son más útiles para describir las propiedades de los sistemas en **equilibrio**. Repasemos cómo es que las variables energía y entropía describen un equilibrio.

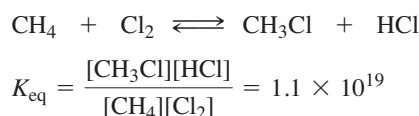
Las concentraciones de los reactivos y productos en el equilibrio están determinadas por la **constante de equilibrio** de la reacción. Por ejemplo, si A y B reaccionan para dar C y D, entonces la constante de equilibrio K_{eq} queda definida por la siguiente ecuación:

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

$$K_{eq} = \frac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

El valor de K_{eq} nos indica la posición del equilibrio: si son más estables los productos o los reactivos y, por lo tanto, favorecidos energéticamente. Si K_{eq} es mayor que 1, la reacción está favorecida en el sentido de izquierda a derecha. Si K_{eq} es menor que 1, la reacción inversa está favorecida, es decir, en el sentido de derecha a izquierda.

La cloración del metano tiene una constante de equilibrio grande, aproximadamente 1.1×10^{19} .



La constante de equilibrio para la cloración es tan grande, que las cantidades restantes de los reactivos en el equilibrio son casi igual a cero. Se dice que tales reacciones *avanzan hasta la terminación*, y el valor de K_{eq} es una medida de la tendencia de la reacción a llegar a la terminación.

A partir del valor de K_{eq} podemos calcular el cambio de la **energía libre** (algunas veces llamada **energía libre de Gibbs**) que acompaña a la reacción. La energía libre se denota como G , y el cambio (Δ) en la energía libre asociada con una reacción se denota como ΔG , la diferencia entre la energía libre de los productos y la energía libre de los reactivos. ΔG es una medida de la cantidad de energía disponible para realizar trabajo.

$$\Delta G = (\text{energía libre de los productos}) - (\text{energía libre de los reactivos})$$

Si los niveles de energía de los productos son menores que los niveles de energía de los reactivos (una reacción “cuesta abajo en el diagrama de energía potencial contra coordenada de reacción”), entonces la reacción está favorecida energéticamente, y esta ecuación da un valor negativo de ΔG , lo que corresponde a una disminución de la energía del sistema.

El **cambio de la energía libre de Gibbs estándar**, ΔG° , es de uso más común. El símbolo $^\circ$ denota una reacción que involucra reactivos y productos en sus estados estándar (sustancias puras en sus estados más estables a 25 °C y 1 atm de presión). La relación entre ΔG° y K_{eq} está dada por la expresión

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^\circ/RT}$$

o bien, por

$$\Delta G^\circ = -RT(\ln K_{eq}) = -2.303RT(\log_{10} K_{eq})$$

donde

$R = 8.314 \text{ J/kelvin-mol}$ ($1.987 \text{ cal/kelvin-mol}$), la constante de los gases

$T =$ temperatura absoluta, en kelvins*

$e = 2.718$, la base de los logaritmos naturales

El valor de RT a 25 °C es de aproximadamente 2.48 kJ/mol (0.592 kcal/mol).

La fórmula muestra que una reacción está favorecida ($K_{eq} > 1$) si tiene un valor *negativo* de ΔG° (se libera energía). Una reacción que tiene un ΔG° positivo (debe proporcionarse energía), está desfavorecida. Estas predicciones coinciden con nuestra intuición acerca de que las reacciones deben avanzar desde estados de mayor energía hacia estados de menor energía, con una disminución neta en la energía libre.

Algunos químicos utilizan los términos “exergónico” y “endergónico” para describir cambios en la energía libre. exergónico = tiene un ΔG° negativo endergónico = tiene un ΔG° positivo

Consejo para resolver problemas

Una reacción con un ΔG negativo está favorecida.

Una reacción con un ΔG positivo está desfavorecida.

* Las temperaturas absolutas (en kelvins) se denotan correctamente sin el símbolo de grado, como en la ecuación $25^\circ\text{C} = 298 \text{ K}$. Sin embargo, incluiremos el símbolo de grado, para distinguir las temperaturas absolutas (K) de las constantes de equilibrio (K) como en $25^\circ\text{C} = 298^\circ\text{K}$.

PROBLEMA RESUELTO 4-1

Calcule el valor de ΔG° para la cloración del metano.

SOLUCIÓN

$$\Delta G^\circ = -2.303RT(\log K_{\text{eq}})$$

Para la cloración, K_{eq} es 1.1×10^{19} , y $\log K_{eq} = 19.04$

A 25 °C (aproximadamente 298 °K), el valor de RT es

$$RT = (8.314 \text{ J/kelvin-mol})(298 \text{ kelvins}) = 2478 \text{ J/mol, o } 2.48 \text{ kJ/mol}$$

Al sustituir tenemos

$$\Delta G^\circ = (-2.303)(2.478 \text{ kJ/mol})(19.04) = -108.7 \text{ kJ/mol } (-25.9 \text{ kcal/mol})$$

Éste es un valor negativo grande para ΔG° , lo que muestra que esta cloración tiene una gran fuerza motriz que la lleva hacia la terminación.

En general, una reacción avanza casi hasta la terminación (>99%) para valores de ΔG° que son más negativos que -12 kJ/mol o -3 kcal/mol . La tabla 4-1 muestra los porcentajes en el equilibrio de las materias primas que se convierten en productos, para reacciones con distintos valores de ΔG° .

PROBLEMA 4-5

La siguiente reacción tiene un valor de $\Delta G^\circ = -2.1 \text{ kJ/mol}$ (-0.50 kcal/mol).



- (a) Calcule la K_{eq} para esta reacción, tal como está escrita, a temperatura ambiente (25 °C).
- (b) Partiendo de una disolución 1 M de CH_3Br y H_2S , calcule las concentraciones finales de las cuatro especies en el equilibrio.

PROBLEMA 4-6

Bajo condiciones de catálisis básica, dos moléculas de acetona pueden condensarse para formar diacetona alcohol. A temperatura ambiente, aproximadamente el 5 por ciento de la acetona se convierte en diacetona alcohol. Determine el valor de ΔG° para esta reacción.

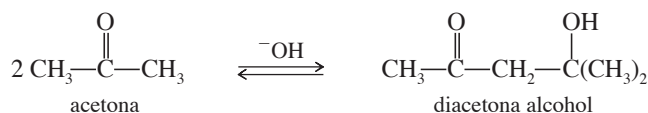
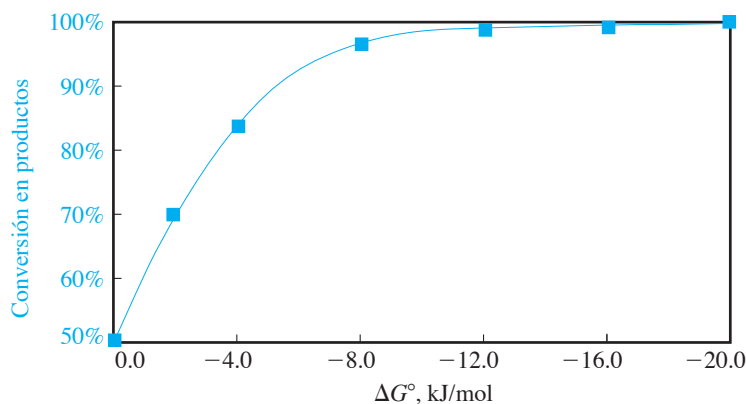


TABLA 4-1

Composición de los productos en función del ΔG° a 25 °C

ΔG°			
kJ/mol	kcal/mol	K	Conversión en productos
+4.0	(+1.0)	0.20	17%
+2.0	(+0.5)	0.45	31%
0.0	(0.0)	1.0	50%
-2.0	(-0.5)	2.2	69%
-4.0	(-1.0)	5.0	83%
-8.0	(-1.9)	25	96%
-12.0	(-2.9)	127	99.2%
-16.0	(-3.8)	638	99.8%
-20.0	(-4.8)	3200	99.96%



Hay dos factores que contribuyen al cambio de la energía libre: el cambio de la **entalpía** y el cambio de la **entropía** multiplicado por la temperatura.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

$$\Delta G^\circ = (\text{energía libre de los productos}) - (\text{energía libre de los reactivos})$$

$$\Delta H^\circ = (\text{entalpía de los productos}) - (\text{entalpía de los reactivos})$$

$$\Delta S^\circ = (\text{entropía de los productos}) - (\text{entropía de los reactivos})$$

A temperaturas bajas, el término de entalpía (ΔH°) en general es mucho más grande que ($-T\Delta S^\circ$), y en ocasiones el de entropía se ignora.

4-5A Entalpía

El **cambio de entalpía** (ΔH°) es el calor de la reacción; la cantidad de calor generado o consumido en el transcurso de una reacción, generalmente expresado en kilojoules (o kilocalorías) por mol. El cambio de entalpía es una medida de la fuerza relativa de enlace en los productos y reactivos. Las reacciones tienden a favorecer a los productos con la entalpía más baja (aquellos con los enlaces más fuertes).

Si se rompen los enlaces más débiles y se forman enlaces más fuertes, se genera calor y la reacción es **exotérmica** (valor negativo de ΔH°). En una reacción exotérmica, el término de la entalpía hace una contribución favorable (un valor negativo) al ΔG° . Si los enlaces más fuertes se rompen y se forman enlaces más débiles, entonces la energía se consume en la reacción, y la reacción es **endotérmica** (valor positivo de ΔH°). En una reacción endotérmica, el término de la entalpía hace una contribución desfavorable (valor positivo) al ΔG° .

El valor de ΔH° para la cloración del metano es de aproximadamente -105.1 kJ/mol (-25.0 kcal/mol). Ésta es una reacción altamente exotérmica, y la disminución de la entalpía sirve como la principal fuerza motriz.

4-5B Entropía

La **entropía** se describe con frecuencia como aleatoriedad, desorden o libertad de movimiento. Las reacciones tienden a favorecer a los productos con la entropía más grande. Observe el signo negativo en el término de la entropía ($-T\Delta S^\circ$) de la expresión de la energía libre. Un valor positivo del cambio de entropía (ΔS°), que indica que los productos tienen más libertad de movimiento que los reactivos, hace una contribución favorable (valor negativo) al ΔG° .

En muchos casos, el cambio de entalpía (ΔH°) es mucho mayor que el cambio de entropía (ΔS°) y el término de la entalpía es el que domina la ecuación del ΔG° . Por lo tanto, un valor negativo del ΔS° no necesariamente significa que la reacción tiene un valor desfavorable de ΔG° . La formación de enlaces fuertes (el cambio de entalpía) es, por lo general, el componente más importante de la fuerza motriz de una reacción.

En la cloración del metano, el valor de ΔS° es $+12.1$ J/kelvin-mol (2.89 cal/kelvin-mol). El término $-T\Delta S^\circ$ de la energía libre es

$$\begin{aligned} -T\Delta S^\circ &= -(298^\circ\text{K})(12.1 \text{ J/kelvin-mol}) = -3610 \text{ J/mol} \\ &= -3.61 \text{ kJ/mol } (-0.86 \text{ kcal/mol}) \end{aligned}$$

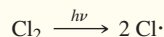
El valor $\Delta G^\circ = -108.7$ kJ/mol se divide entre los términos de la entalpía y la entropía:

$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -105.1 \text{ kJ/mol} - 3.61 \text{ kJ/mol} \\ &= -108.7 \text{ kJ/mol } (-25.9 \text{ kcal/mol}) \end{aligned}$$

El cambio de entalpía es el factor más grande de la fuerza motriz de la cloración. Éste es el caso de la mayoría de las reacciones orgánicas: el término de la entropía con frecuencia es pequeño en relación con el término de la entalpía. Cuando analizamos las reacciones químicas que involucran el rompimiento y la formación de enlaces, podemos utilizar los valores de los cambios de entalpía (ΔH°), bajo la suposición de que $\Delta G^\circ \cong \Delta H^\circ$. Sin embargo, debemos tener cuidado al hacer esta aproximación, ya que algunas reacciones tienen cambios relativamente pequeños de entalpía y cambios grandes de entropía.

PROBLEMA RESUELTO 4-2

Prediga si el valor de ΔS° para la disociación del Cl_2 es positivo (favorable) o negativo (desfavorable). ¿Qué efecto tiene el término de la entropía sobre el signo del valor del ΔG° para esta reacción?

**SOLUCIÓN**

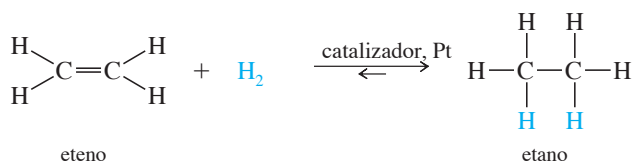
Dos átomos de cloro aislados tienen más libertad de movimiento que una molécula de cloro individual. Por lo tanto, el cambio de entropía es positivo, y el término de la entropía ($-T\Delta S^\circ$) es negativo. Sin embargo, este valor negativo (favorable) de ($-T\Delta S^\circ$) es pequeño comparado con el valor positivo (desfavorable) y mucho más grande del ΔH° que se necesita para romper el enlace $\text{Cl}-\text{Cl}$. La molécula de cloro es mucho más estable que dos átomos de cloro, lo que demuestra que predomina el término positivo de la entalpía.

Consejo para resolver problemas

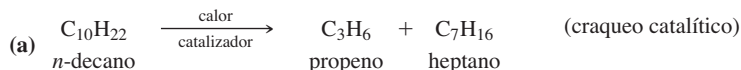
En general, dos moléculas pequeñas (o fragmentos, como los radicales) tienen mayor libertad de movimiento (mayor entropía) que una molécula grande.

PROBLEMA 4-7

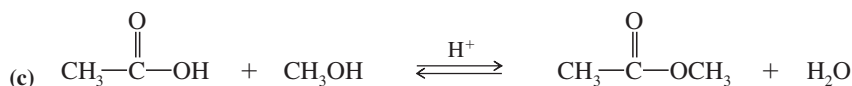
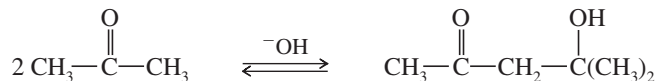
Cuando se mezcla eteno con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, el hidrógeno se une a través del enlace doble para formar etano. A temperatura ambiente, la reacción llega a término. Prediga los signos de ΔH° y ΔS° para esta reacción. Explique estos signos en términos de enlaces y libertad de movimiento.

**PROBLEMA 4-8**

Para cada una de las siguientes reacciones, estime si el ΔS° es positivo, negativo, o si es imposible predecirlo.



(b) La formación de la diacetona alcohol:



4-6

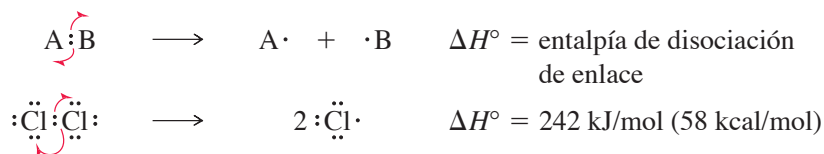
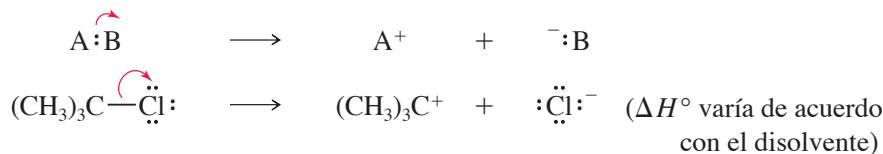
Entalpías de disociación de enlace

Podemos colocar cantidades conocidas de metano y cloro en una bomba calorimétrica, y utilizar un alambre caliente para iniciar la reacción. El incremento de la temperatura en el calorímetro se utiliza para calcular el valor preciso del calor de reacción, ΔH° . Esta medición muestra que se liberan 105 kJ (25 kcal) de calor (exotérmico) por cada mol de metano convertido en clorometano; se trata de una reacción exotérmica. Por lo tanto, el ΔH° de la reacción es negativo, y el calor de reacción está dado por

$$\Delta H^\circ = -105 \text{ kJ/mol } (-25 \text{ kcal/mol})$$

En muchos casos, debemos predecir si una reacción particular será endotérmica o exotérmica, sin tener que medir en realidad el calor de reacción. Podemos calcular un calor de reacción aproximado si sumamos y restamos las energías involucradas en la ruptura y formación de enlaces. Para realizar estos cálculos, necesitamos conocer las energías de los enlaces afectados.

La **entalpía de disociación de enlace (EDE)**, también conocida como **energía de disociación de enlace** es la cantidad de entalpía necesaria para romper **homolíticamente** un enlace en particular; es decir, romperlo de tal forma que cada átomo del enlace conserve uno de los dos electrones de dicho enlace. Por el contrario, cuando un enlace se rompe **heterolíticamente**, uno de los átomos se queda con los dos electrones.

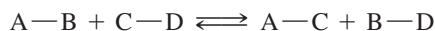
Ruptura homolítica (se forman radicales libres)*Ruptura heterolítica (se forman iones)*

La **ruptura homolítica** (o **ruptura en radicales**) forma radicales libres, mientras que la **ruptura heterolítica** (o **ruptura iónica**) forma iones. Las entalpías para la ruptura heterolítica (iónica) dependen en gran medida de la capacidad del disolvente para solvatar los iones resultantes. La ruptura homolítica se utiliza para definir las entalpías de disociación de enlace, debido a que los valores no varían demasiado con los distintos disolventes o sin ellos. Observe que utilizamos una flecha curva para mostrar el movimiento del par de electrones en una ruptura iónica, y medias flechas curvas para mostrar la separación de electrones individuales en una ruptura homolítica.

Cuando se forman enlaces, se libera energía; y para romper enlaces se consume energía. Por lo tanto, las entalpías de disociación de enlace siempre son positivas (endotérmicas). El cambio global de entalpía de una reacción es la suma de las entalpías de disociación de los enlaces rotos, menos la suma de las entalpías de disociación de los enlaces formados.

$$\Delta H^\circ = \Sigma(\text{EDE de los enlaces rotos}) - \Sigma(\text{EDE de los enlaces formados})$$

Para la reacción hipotética



$$\Delta H^\circ = (\text{BDE de A}-\text{B}) + (\text{BDE de C}-\text{D}) - (\text{BDE de A}-\text{C}) - (\text{BDE de B}-\text{D})$$

A través del estudio de los calores de reacción de muchas reacciones distintas, los químicos han desarrollado tablas confiables de entalpías de disociación de enlace. La tabla 4-2 presenta las entalpías de disociación de enlace de la homólisis de enlaces de una variedad de moléculas.

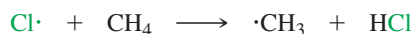
Podemos utilizar valores de la tabla 4-2 para predecir el calor de reacción para la cloración del metano. Esta reacción involucra la ruptura (valores positivos) de un enlace CH_3-H y un enlace $\text{Cl}-\text{Cl}$ y la formación (valores negativos) de un enlace CH_3-Cl y un enlace $\text{H}-\text{Cl}$.

Reacción global

<i>Enlaces rotos</i>	<i>ΔH° (por mol)</i>	<i>Enlaces formados</i>	<i>ΔH° (por mol)</i>
$\text{Cl}-\text{Cl}$	+242 kJ (+58 kcal)	$\text{H}-\text{Cl}$	-431 kJ (-103 kcal)
CH_3-H	+435 kJ (+104 kcal)	CH_3-Cl	-351 kJ (-84 kcal)
Total	+677 kJ (+162 kcal)	Total	-782 kJ (-187 kcal)

$$\Delta H^\circ = +677 \text{ kJ/mol} + (-782) \text{ kJ/mol} = -105 \text{ kJ/mol} (-25 \text{ kcal/mol})$$

Las entalpías de disociación de enlace también proporcionan el calor de reacción de cada paso individual:

Primer paso de propagación

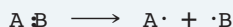
Ruptura de un enlace CH_3-H	+435 kJ/mol (+104 kcal/mol)
Formación de un enlace $\text{H}-\text{Cl}$	-431 kJ/mol (-103 kcal/mol)
Total del paso	+4 kJ/mol (+1 kcal/mol)

4-7

Cambios de entalpía en reacciones de cloración

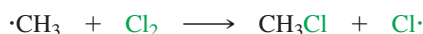
TABLA 4-2

Entalpías de disociación de enlace para rupturas homolíticas



Enlace	Entalpía de disociación de enlace		Enlace	Entalpía de disociación de enlace	
	kJ/mol	kcal/mol		kJ/mol	kcal/mol
Enlaces H—X y X—X					
H—H	435	104	(CH ₃) ₂ CH—H	397	95
D—D	444	106	(CH ₃) ₂ CH—F	444	106
F—F	159	38	(CH ₃) ₂ CH—Cl	335	80
Cl—Cl	242	58	(CH ₃) ₂ CH—Br	285	68
Br—Br	192	46	(CH ₃) ₂ CH—I	222	53
I—I	151	36	(CH ₃) ₂ CH—OH	381	91
H—F	569	136			
H—Cl	431	103			
H—Br	368	88			
H—I	297	71			
HO—H	498	119			
HO—OH	213	51			
Enlaces a carbonos secundarios					

Segundo paso de propagación



Ruptura de un enlace Cl—Cl +243 kJ/mol (+58 kcal/mol)

Formación de un enlace CH₃—Cl −352 kJ/mol (−84 kcal/mol)

Total del paso −109 kJ/mol (−26 kcal/mol)

Total global = +4 kJ/mol + (−109 kJ/mol) = −105 kJ/mol (−25 kcal/mol)

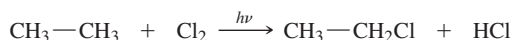
La suma de los valores de ΔH° de cada paso de propagación da como resultado el cambio de entalpía global de la reacción. El paso de iniciación, $\text{Cl}_2 \rightarrow 2 \text{Cl}\cdot$, no se incluye en el cálculo del cambio global de entalpía, ya que no se necesita para que se forme cada molécula de producto. La primera ruptura de una molécula de cloro simplemente comienza con la reacción en cadena, lo cual genera cientos o miles de moléculas de clorometano. La energía necesaria para romper el enlace Cl—Cl ya está incluida en el segundo paso de propagación.

Consejo para resolver problemas

Las entalpías de disociación de enlace corresponden a rupturas de enlace, lo cual necesita energía. Al calcular valores de ΔH° , utilice valores positivos de EDE para enlaces que se rompen, y valores negativos para enlaces que se forman.

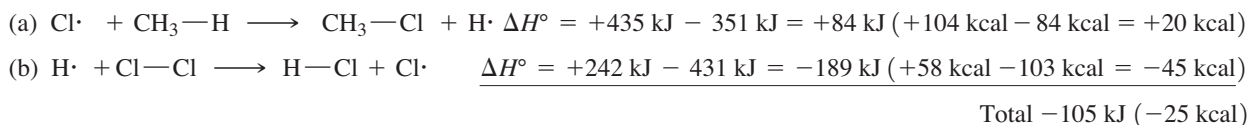
PROBLEMA 4-9

(a) Proponga un mecanismo para la cloración del etano por radicales libres,



- (b) Calcule el ΔH° de cada uno de los pasos de esta reacción.
 (c) Calcule el valor global del ΔH° de esta reacción.

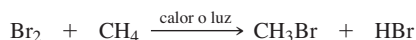
Mecanismo alternativo El mecanismo que hemos utilizado no es el único que puede proponerse para explicar la reacción del metano con cloro. Sabemos que el paso de iniciación debe ser la ruptura de una molécula de Cl_2 , pero existen otros pasos de propagación que también formarían los productos correctos:



Este mecanismo alternativo parece viable, pero el paso (a) es endotérmico en 84 kJ/mol (20 kcal/mol). El mecanismo anterior a éste es una alternativa de menor energía. Cuando un átomo de cloro colisiona con una molécula de metano, no reaccionará para formar cloruro de metilo y un átomo de hidrógeno ($\Delta H^\circ = 184 \text{ kJ} = +20 \text{ kcal}$); reaccionará para formar HCl y un radical metilo ($\Delta H^\circ = 14 \text{ kJ} = +1 \text{ kcal}$), el primer paso de propagación del mecanismo correcto.

PROBLEMA 4-10

- (a) Utilizando las entalpías de disociación de enlace de la tabla 4-2 (página 138), calcule el calor de reacción de cada una de los pasos de la bromación del metano por radicales libres.



- (b) Calcule el calor global de la reacción.

La **cinética** es el estudio de la rapidez de reacción. Qué tan rápido procede una reacción es tan importante como la posición del equilibrio. El hecho de que la termodinámica favorezca a una reacción (ΔG° negativo), no significa que la reacción en realidad se producirá. Por ejemplo, una mezcla de gasolina y oxígeno no reacciona sin una chispa o un catalizador. De igual manera, una mezcla de metano y cloro no reacciona si se mantiene fría y en la oscuridad.

La **rapidez de reacción** es una medida de qué tan rápido aparecen los productos y desaparecen los reactivos. Podemos medir la rapidez si medimos el aumento de las concentraciones de los productos, o la disminución de las concentraciones de los reactivos, con respecto al tiempo.

La rapidez de las reacciones depende de las concentraciones de los reactivos. A mayores concentraciones, los reactivos colisionan con mayor frecuencia, y la probabilidad de que ocurra la reacción es mayor. Una **ecuación de rapidez** (algunas veces llamada **ley de rapidez**) es la relación entre las concentraciones de los reactivos y la rapidez de reacción observada. Cada reacción tiene su propia ecuación de rapidez, la cual se *determina experimentalmente* cambiando las concentraciones de los reactivos, y luego midiendo el cambio en la rapidez. Por ejemplo, considere la reacción general



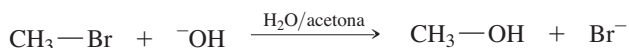
Por lo general, la rapidez de reacción es proporcional a las concentraciones de los reactivos ($[\text{A}]$ y $[\text{B}]$) elevados a ciertas potencias, a y b . Para representar una expresión de rapidez general, podemos utilizar esta relación como

$$\text{rapidez} = k_r[\text{A}]^a[\text{B}]^b$$

donde k_r es la **constante de rapidez**, y los valores de las potencias (a y b) deben determinarse experimentalmente. No podemos suponer o calcular la ecuación de rapidez tan sólo a partir de la estequiometría de la reacción. La ecuación de rapidez depende del mecanismo de la reacción y de la rapidez de los pasos individuales.

En la ecuación de rapidez general, la potencia a indica el orden de la reacción con respecto al reactivo A, y la potencia b es el orden de la reacción con respecto a B. La suma de estas potencias, $(a + b)$, se conoce como el **orden global de reacción**.

La siguiente reacción tiene una ecuación de rapidez sencilla:



4-8

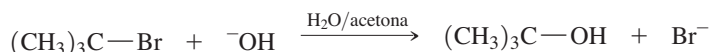
Cinética y la ecuación de rapidez

Algunos experimentos han mostrado que al duplicar la concentración de bromuro de metilo, $[\text{CH}_3\text{Br}]$, se duplica la rapidez de la reacción. Duplicar la concentración del ion hidróxido, $[\text{OH}^-]$, también duplica la rapidez. Por lo tanto, la rapidez es proporcional tanto al $[\text{CH}_3\text{Br}]$ como al $[\text{OH}^-]$, por lo que la ecuación de rapidez tiene la siguiente forma:

$$\text{rapidez} = k_r[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$$

Esta ecuación de rapidez es de *primer orden* con respecto a los dos reactivos, ya que es proporcional a sus concentraciones elevadas a la primera potencia. La ecuación es de *segundo orden global* debido a que la suma de las potencias de las concentraciones de la ecuación de rapidez es 2; es decir, (primer orden) + (primer orden) = segundo orden global.

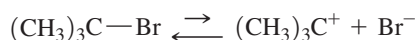
Las reacciones del mismo tipo global no necesariamente tienen la misma forma que esta ecuación de rapidez. Por ejemplo, la siguiente reacción es parecida, pero tiene un orden cinético distinto:



Duplicar la concentración del bromuro de *ter*-butilo $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}]$ ocasiona que la rapidez se duplique, pero duplicar la concentración del ion hidróxido $[\text{OH}^-]$ no tiene efecto sobre la rapidez de esta reacción en particular. La ecuación de rapidez es

$$\text{rapidez} = k_r[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}]$$

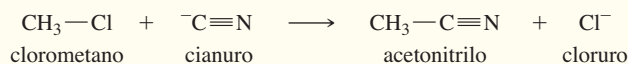
Esta reacción es de primer orden con respecto al bromuro de *ter*-butilo, y de orden cero con respecto al ion hidróxido (proporcional a $[\text{OH}^-]$ elevada a la potencia cero); es de primer orden global. Esta reacción es de orden cero con respecto al ion hidróxido porque el paso lento involucra sólo al bromuro de *ter*-butilo y no al ion hidróxido:



El hecho más importante que debe recordar es que *la ecuación de rapidez debe determinarse experimentalmente*. No podemos predecir la forma de la ecuación de rapidez a partir de la estequiometría de la reacción. Determinamos la ecuación de rapidez experimentalmente, y luego utilizamos esa información para proponer mecanismos consistentes.

PROBLEMA RESUELTO 4-3

El clorometano reacciona con cianuro de sodio diluido ($\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{C}\equiv\text{N}$) de acuerdo con la siguiente ecuación:



Cuando se duplica la concentración del clorometano, se observa que la rapidez se duplica. Cuando se triplica la concentración del ion cianuro, se observa que la rapidez se triplica.

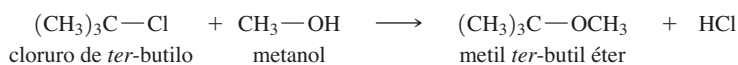
- ¿Cuál es el orden cinético con respecto al clorometano?
- ¿Cuál es el orden cinético con respecto al ion cianuro?
- ¿Cuál es el orden cinético global?
- Escriba la ecuación de rapidez de esta reacción.

SOLUCIÓN

- Cuando se duplica la $[\text{CH}_3\text{Cl}]$, la rapidez se duplica, lo cual es 2 elevado a la primera potencia. El orden de la reacción es de primer orden con respecto al clorometano.
- Cuando se triplica la $[\text{CN}^-]$, la rapidez de reacción se triplica, lo cual es 3 elevado a la primera potencia. La reacción es de primer orden con respecto al ion cianuro.
- Primer orden más primer orden es igual a segundo orden global.
- $\text{rapidez} = k_r[\text{CH}_3\text{Cl}][\text{CN}^-]$

PROBLEMA 4-11

Se ha observado que la reacción del cloruro de *ter*-butilo con metanol



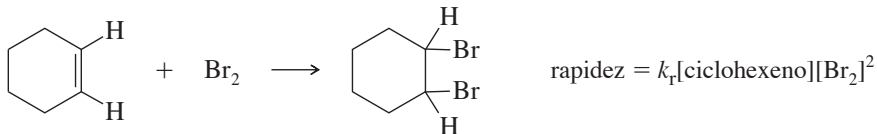
sigue la siguiente ecuación de rapidez

$$\text{rapidez} = k_r[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Cl}]$$

- (a) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al cloruro de *ter*-butilo?
 (b) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al metanol?
 (c) ¿Cuál es el orden cinético global?

PROBLEMA 4-12

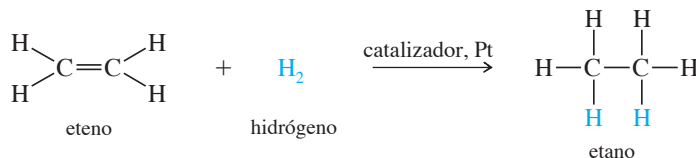
Bajo ciertas condiciones la bromación del ciclohexeno sigue una ley de rapidez poco usual:



- (a) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al ciclohexeno?
 (b) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al bromo?
 (c) ¿Cuál es el orden cinético global?

PROBLEMA 4-13

Cuando se adiciona una pequeña cantidad de platino a una mezcla de eteno e hidrógeno, ocurre la siguiente reacción:



Duplicar la concentración de hidrógeno no tiene efecto alguno sobre la rapidez de reacción; duplicar la concentración de eteno, tampoco tiene efecto.

- (a) ¿Cuál es el orden cinético de esta reacción con respecto al eteno y con respecto al hidrógeno?
 ¿Cuál es el orden global?
 (b) Escriba la ecuación de rapidez poco usual para esta reacción.
 (c) Explique esta extraña ecuación de rapidez, y sugiera algo que pudiera acelerar la reacción.

Cada reacción tiene su propia constante de rapidez característica, k_r . Su valor depende de las condiciones de la reacción, en especial de la temperatura. Esta dependencia con respecto a la temperatura se expresa a través de la *ecuación de Arrhenius*,

$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

donde

A = constante ("factor frecuencia")

E_a = energía de activación

R = constante de los gases, 8.314 J/kelvin-mol (1.987 cal/kelvin-mol)

T = temperatura absoluta

La **energía de activación**, E_a , es la energía cinética mínima que deben tener las moléculas para superar las repulsiones entre sus densidades electrónicas cuando colisionan. El término exponencial $e^{-E_a/RT}$ corresponde a la fracción de colisiones en la que las partículas tienen la energía mínima, E_a , necesaria para reaccionar. Podemos calcular la E_a de una reacción, midiendo la variación de k_r con respecto a la temperatura, y luego sustituyendo este valor en la ecuación de Arrhenius.

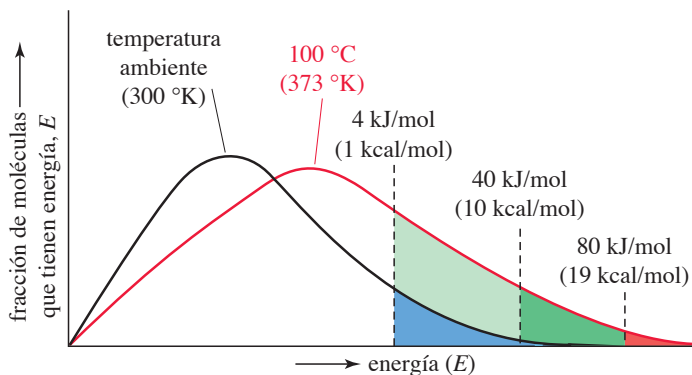
El *factor frecuencia*, A , representa la frecuencia de las colisiones y la fracción de estas colisiones que presentan la orientación adecuada para que ocurra la reacción. En la mayoría de los casos, sólo una pequeña fracción de colisiones entre moléculas se presenta con la rapidez suficiente y con la orientación correcta para que la reacción se lleve a cabo. Ocurren muchas más colisiones sin la suficiente energía cinética o sin la orientación adecuada, y las moléculas simplemente rebotan entre ellas.

4-9

Energía de activación y dependencia de la rapidez de reacción con respecto a la temperatura

■ FIGURA 4-2

Dependencia de la energía cinética con respecto a la temperatura. Esta gráfica muestra cómo disminuye la fracción de moléculas con una energía de activación dada, cuando la energía de activación aumenta. A temperaturas elevadas (curva roja), hay más colisiones con la energía necesaria.



La ecuación de Arrhenius implica que la rapidez de una reacción depende de la fracción de colisiones que tenga una energía cinética al menos igual a la E_a . La figura 4-2 muestra cómo la distribución de energías cinéticas de una muestra de gas depende de la temperatura. La curva negra muestra la distribución de la energía molecular a temperatura ambiente, y las líneas punteadas representan la energía necesaria para superar barreras de 4 kJ/mol (1 kcal/mol), 40 kJ/mol (10 kcal/mol) y 80 kJ/mol (19 kcal/mol). El área bajo la curva que se encuentra a la derecha de cada barrera, corresponde a la fracción de moléculas con la energía suficiente para superar esa barrera.

La curva roja muestra cómo cambia la distribución de energía a los 100 °C. A esta temperatura, muchas más moléculas tienen la energía necesaria para superar las barreras energéticas, en especial la barrera de 80 kJ/mol. En el caso de cambios de temperatura más pequeños, los químicos utilizan con frecuencia una aproximación: para reacciones con energías de activación típicas de aproximadamente 40 a 60 kJ/mol (10 a 15 kcal/mol), la rapidez de reacción casi se duplica cuando la temperatura se eleva 10 °C, digamos de 27 °C (cerca de la temperatura ambiente) a 37 °C (la temperatura corporal).

Como la constante de rapidez relativa, k_{rel} , aumenta rápidamente cuando la temperatura aumenta, podría parecer que elevar la temperatura es siempre una buena forma de ahorrar tiempo al acelerar la reacción. El problema de aumentar la temperatura es que *todas* las reacciones se aceleran, incluso las reacciones colaterales no deseadas. Intentamos encontrar una temperatura que permita que la reacción deseada se lleve a cabo a una rapidez razonable, sin producir una rapidez inaceptable en las reacciones colaterales.

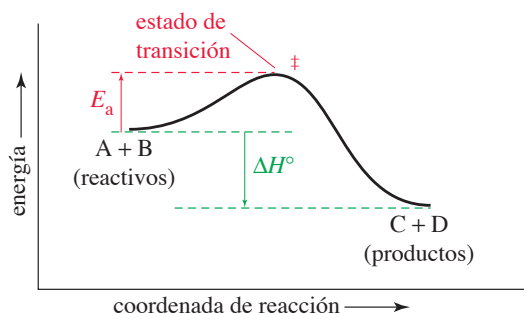
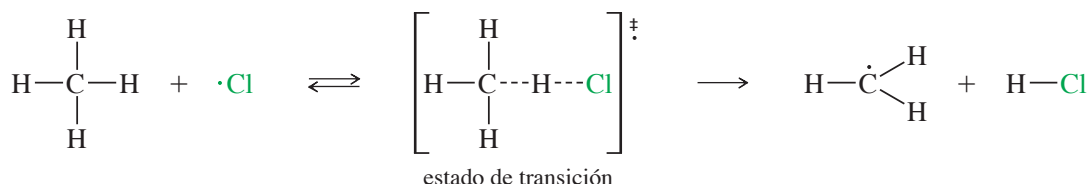
4-10

Estados de transición

La energía de activación, E_a , representa la diferencia de energía entre los reactivos y el **estado de transición**, el estado de mayor energía en la colisión molecular que da origen a la reacción. En efecto, la energía de activación es la barrera que debe superarse para que ocurra la reacción. El valor de E_a siempre es positivo, y su magnitud depende de la energía relativa del *estado de transición*. El término estado de transición implica que esta configuración es la transición entre los reactivos y los productos, y las moléculas pueden transformarse en productos o volver a ser reactivos.

A diferencia de los reactivos o productos, un estado de transición es inestable y no puede aislarse. No es un intermediario, ya que un **intermediario** es una especie que existe durante un tiempo finito, incluso si es muy corto. Un intermediario tiene cuando menos cierta estabilidad, pero el estado de transición es un estado transitorio en la trayectoria de un intermediario a otro. El estado de transición con frecuencia se simboliza con un superíndice de doble cruz ($\ddagger$), y los cambios en variables como la energía libre, la entalpía y la entropía, que están involucrados en lograr el estado de transición se simbolizan como $\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$ y $\Delta S^\ddagger$. $\Delta G^\ddagger$ es similar a la E_a , y el símbolo $\Delta G^\ddagger$ se utiliza con frecuencia cuando se habla de la energía de activación.

Los estados de transición tienen energías elevadas debido a que los enlaces deben comenzar a romperse, antes de que otros enlaces puedan formarse. La siguiente ecuación muestra la reacción de un radical cloro con metano. El estado de transición muestra el enlace C—H parcialmente roto y el enlace H—Cl parcialmente formado. Los estados de transición por lo general se encierran entre corchetes para enfatizar su naturaleza transitoria.



■ FIGURA 4-3

Diagrama de energía de reacción para una reacción exotérmica de un solo paso. Los reactivos se encuentran a la izquierda y los productos a la derecha. El eje vertical representa la energía potencial. El estado de transición es el punto más alto de la gráfica, y la energía de activación es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición.

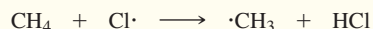
Diagramas de energía de reacción Es más fácil comprender los conceptos de estado de transición y energía de activación a través de una gráfica. La figura 4-3 muestra un **diagrama de energía de reacción** para una reacción exotérmica de un paso. El eje vertical del diagrama de energía representa la energía potencial total de todas las especies involucradas en la reacción. El eje horizontal se conoce como **coordenada de reacción**. La coordenada de reacción simboliza el progreso de la reacción, partiendo de los reactivos de la izquierda a los productos en la derecha. El estado de transición es el punto más alto de la gráfica, y la energía de activación es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición. El calor de reacción (ΔH°) es la diferencia de energía entre los reactivos y los productos.

Si se añadiera un **catalizador** a la reacción de la figura 4-3, crearía un estado de transición de menor energía, con lo que disminuiría la energía de activación y aumentaría la rapidez de la reacción. Sin embargo, la adición de un catalizador no cambiaría las energías de los reactivos y productos, por lo que el calor de reacción y la constante de equilibrio permanecerían sin cambios.

Las enzimas funcionan como catalizadores biológicos. Aceleran las reacciones sin cambiar la energía de los reactivos (llamados sustratos) y los productos. Sin enzimas la mayoría de las reacciones celulares no serían lo suficientemente rápidas para mantenernos con vida.

PROBLEMA RESUELTO 4-4

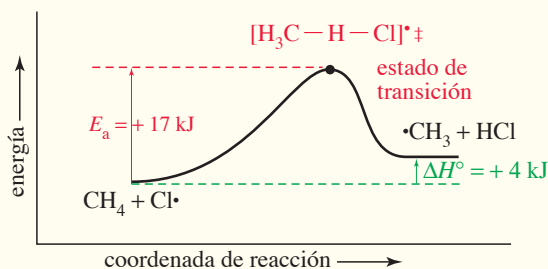
Considere la siguiente reacción:



Esta reacción tiene una energía de activación (E_a) de +17 kJ/mol (+4 kcal/mol) y un ΔH° de +4 kJ/mol (+1 kcal/mol). Dibuje un diagrama de energía de reacción para esta reacción.

SOLUCIÓN

Dibujamos un diagrama que muestre que los productos tienen 4 kJ *más* de energía que los reactivos. La barrera está hecha para que tenga 17 kJ más de energía que los reactivos.



PROBLEMA 4-14

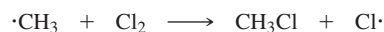
(a) Dibuje el diagrama de energía de reacción para la reacción inversa:



(b) ¿Cuál es la energía de activación de esta reacción inversa?

(c) ¿Cuál es el calor de reacción (ΔH°) de esta reacción inversa?**PROBLEMA 4-15**

(a) Dibuje un diagrama de energía de reacción para la siguiente reacción:



La energía de activación es 4 kJ/mol (1 kcal/mol), y el ΔH° global de la reacción es -109 kJ/mol (-26 kcal/mol).

(b) Escriba la ecuación de la reacción inversa.

(c) ¿Cuál es la energía de activación de la reacción inversa?

4-11

Rapidez de reacciones con varios pasos

Muchas reacciones se desarrollan mediante mecanismos que involucran varios pasos y varios intermediarios. Por ejemplo, como vimos en la sección 4-7, la reacción del metano con cloro pasa por dos pasos de propagación. Aquí mostramos dichos pasos, junto con sus calores de reacción y sus energías de activación. Sólo presentamos los pasos de propagación porque la rapidez del paso de iniciación es controlada por la cantidad de luz o calor disponible para disociar a las moléculas de cloro.

Paso	ΔH° (por mol)	E_a (por mol)
$\text{CH}_4 + \text{Cl}\cdot \longrightarrow \cdot\text{CH}_3 + \text{HCl}$	+4 kJ (+1 kcal)	17 kJ (4 kcal)
$\cdot\text{CH}_3 + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}\cdot$	-109 kJ (-26 kcal)	4 kJ (1 kcal)

En esta reacción, el $\text{Cl}\cdot$ y el $\text{CH}_3\cdot$ son *intermediarios reactivos*. A diferencia de los estados de transición, los intermediarios reactivos son estables mientras no colisionan con otros átomos o moléculas. Sin embargo, el $\text{Cl}\cdot$ y el $\text{CH}_3\cdot$ como radicales libres son muy reactivos frente a otras moléculas. La figura 4-4 muestra un perfil individual de la energía de reacción que incluye los dos pasos de propagación de la cloración. La energía máxima (puntos más altos) corresponde a los estados de transición inestables, y la energía mínima (puntos más bajos) corresponde a los intermediarios. Este perfil completo de energía nos da la información más importante sobre las energías de la reacción.

Paso limitante de la rapidez En una reacción de varios pasos, cada uno tiene su propia rapidez característica. Sin embargo, sólo puede haber una rapidez de reacción global, la cual es controlada por **el paso limitante de la rapidez** (también conocido como **paso determinante de la rapidez**). En general, el paso de *mayor energía* de una reacción de varios pasos es el “cuello de botella”, y éste determina la rapidez global. ¿Cómo podemos saber cuál es el paso limitante de la rapidez? Si tenemos el diagrama de energía de reacción, es sencillo: el punto más elevado del diagrama de energía es el estado de transición con mayor energía; por lo general el estado de transición del paso limitante de la rapidez.

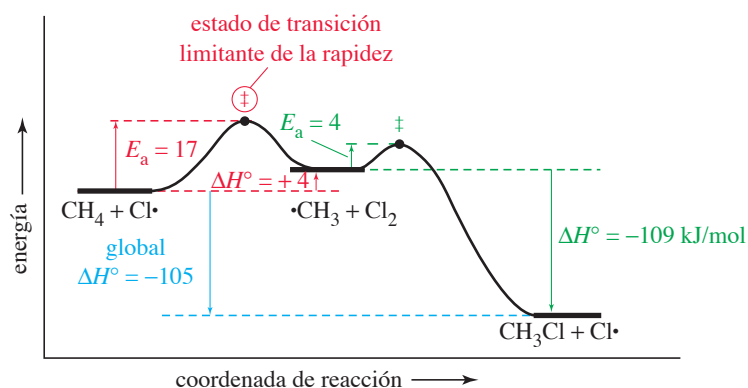
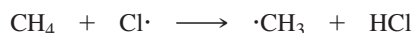
**FIGURA 4-4**

Diagrama combinado de energía de reacción para la cloración del metano. La energía máxima corresponde a los estados de transición, y la energía mínima a los intermediarios. (Las unidades son kJ/mol).

El punto más elevado del diagrama de energía para la cloración del metano (figura 4-4) es el estado de transición de la reacción del metano con un radical cloro. Este paso debe ser el limitante de la rapidez. Si calculamos una rapidez para este paso lento, ésta será la rapidez de la reacción global. El segundo, el paso rápido, consumirá los productos del paso lento tan rápidamente como se formen.

Ahora aplicaremos lo que sabemos sobre rapidez a la reacción del metano con halógenos. El paso limitante de la rapidez de la reacción de cloración es la reacción endotérmica del átomo de cloro con metano para formar un radical metilo y una molécula de HCl.

Paso limitante de la rapidez



La energía de activación de este paso es 17 kJ/mol (4 kcal/mol). A temperatura ambiente, el valor de $e^{-E_a/RT}$ es 1300×10^{-6} . Este valor representa una rapidez alta, pero controlable.

En una reacción en cadena por radicales libres, cada paso de propagación debe ocurrir rápidamente, o los radicales experimentarán colisiones improductivas y participarán en pasos de terminación. Podemos predecir cuán rápidamente reaccionan los distintos átomos de halógenos con el metano, de acuerdo con su rapidez relativa basadas en las energías de activación medidas en los pasos más lentos:

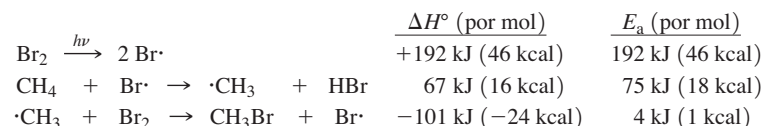
Reacción	E_a (por mol)	rapidez relativa ($e^{-E_a/RT} \times 10^6$)	
		27 °C (300 °K)	227 °C (500 °K)
$\text{F}\cdot + \text{CH}_4 \longrightarrow \text{HF} + \cdot\text{CH}_3$	5 kJ (1.2 kcal)	140,000	300,000
$\text{Cl}\cdot + \text{CH}_4 \longrightarrow \text{HCl} + \cdot\text{CH}_3$	17 kJ (4 kcal)	1300	18,000
$\text{Br}\cdot + \text{CH}_4 \longrightarrow \text{HBr} + \cdot\text{CH}_3$	75 kJ (18 kcal)	9×10^{-8}	0.015
$\text{I}\cdot + \text{CH}_4 \longrightarrow \text{HI} + \cdot\text{CH}_3$	140 kJ (34 kcal)	2×10^{-19}	2×10^{-9}

Los valores de la rapidez relativa sugieren cuán fácil y rápido reacciona el metano con los distintos radicales halógenos. La reacción con flúor debe ser difícil de controlar, ya que su rapidez es muy alta. El cloro debe reaccionar en forma moderada a temperatura ambiente, pero puede volverse difícil de controlar si la temperatura se eleva demasiado (la rapidez a 500 °K es bastante elevada). La reacción con bromo es muy lenta, pero si se calienta podría obtenerse una rapidez apreciable. La yodación queda fuera de lugar, ya que su rapidez es excesivamente lenta, incluso a 500 °K.

Las halogenaciones en el laboratorio muestran que nuestras predicciones son correctas. De hecho, el flúor reacciona explosivamente con el metano, y el cloro reacciona a una rapidez moderada. Es necesario calentar una mezcla de bromo y metano para que reaccionen, y el yodo no reacciona en absoluto.

PROBLEMA 4-16

La bromación del metano se lleva a cabo a través de los siguientes pasos:



- Dibuje un diagrama completo de la energía de reacción.
- Indique cuál es el paso limitante de la rapidez.
- Dibuje la estructura de cada estado de transición.
- Calcule el valor global del ΔH° para la bromación.

PROBLEMA 4-17

- Utilizando las EDE que aparecen en la tabla 4-2 (p. 138), calcule el valor del ΔH° para cada paso de la yodación del metano.
- Calcule el valor global del ΔH° para la yodación.
- Sugiera *dos* razones por las que el yodo no reacciona bien con el metano.

4-12

La halogenación y su dependencia de la temperatura

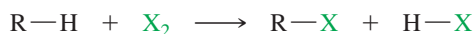
4-13 Halogenación selectiva

4-13

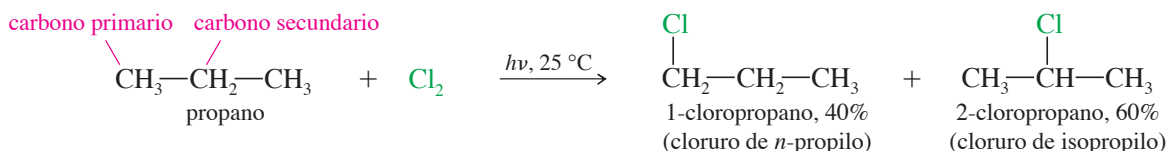
Hasta ahora hemos limitado nuestras explicaciones a la halogenación del metano. Comenzar nuestro estudio con un compuesto tan sencillo nos permitió concentrarnos en la termodinámica y cinética de la reacción. Ahora consideraremos la halogenación de alcanos “superiores”, es decir en aquellos de mayor masa molecular.

4-13A Cloración del propano: proporciones de los productos

La halogenación es una sustitución en la que un átomo de algún halógeno sustituye a un átomo de hidrógeno.

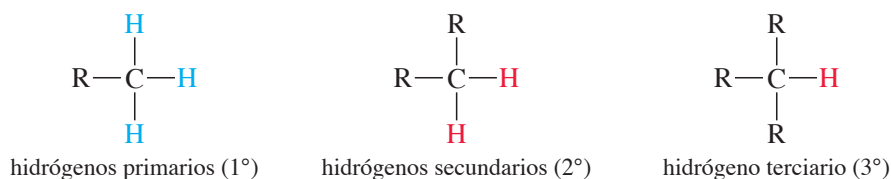


En el caso del metano, los cuatro átomos de hidrógeno son idénticos, y no importa qué hidrógeno se reemplaza. En los alcanos superiores, el reemplazo de distintos átomos de hidrógeno puede generar productos diferentes. Por ejemplo, en la cloración del propano, es posible generar dos productos monoclorados (con sólo un átomo de cloro). Uno tiene el átomo de cloro en un átomo de carbono primario, y el otro lo tiene en uno secundario.

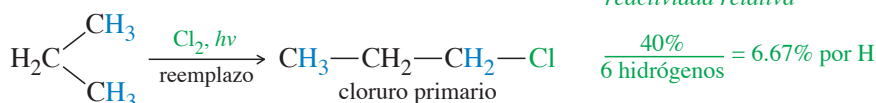


La proporción de los productos muestra que el reemplazo de los átomos de hidrógeno por el del cloro, no es aleatoria. El propano tiene seis hidrógenos primarios (hidrógenos unidos a carbonos primarios) y sólo dos hidrógenos secundarios (unidos al carbono secundario), aunque el producto principal resulta de la sustitución de un hidrógeno secundario. Podemos calcular qué tan reactivo es cada tipo de hidrógeno si dividimos la cantidad de producto observado entre el número de hidrógenos que pueden ser reemplazados para generar ese producto.

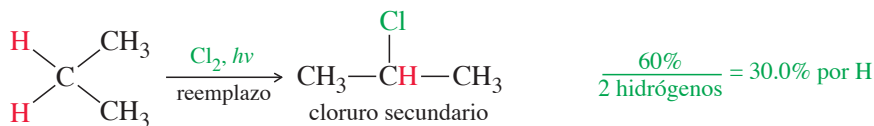
La figura 4-5 muestra la definición de los hidrógenos primarios, secundarios y terciarios, y el cálculo de sus reactividades relativas. Al reemplazar a cualquiera de los dos hidrógenos secundarios, se forma el 60 por ciento del producto, y al reemplazar a cualquiera de los seis hidrógenos primarios, se forma el 40 por ciento del producto. Calculamos que cada hidrógeno secundario es 4.5 veces más reactivo que cada hidrógeno primario. Con el fin de explicar esta preferencia para reaccionar en la segunda posición, debemos analizar con cuidado el mecanismo de la reacción (figura 4-6).



Seis hidrógenos primarios (1°)



Dos hidrógenos secundarios (2°)

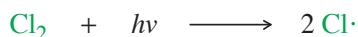


Los hidrógenos secundarios son $\frac{30.0}{6.67} = 4.5$ veces más reactivos que los hidrógenos primarios.

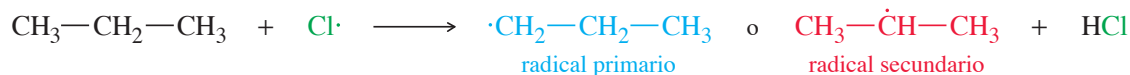
■ FIGURA 4-5

Definiciones de hidrógenos primario, secundario y terciario. El propano tiene seis hidrógenos primarios y dos secundarios, aunque el producto principal se genera por el reemplazo de un hidrógeno secundario.

Iniciación: disociación de la molécula de cloro



Primer paso de propagación: abstracción (remoción) de un hidrógeno primario o secundario



Segundo paso de propagación: reacción con cloro para formar el cloruro de alquilo

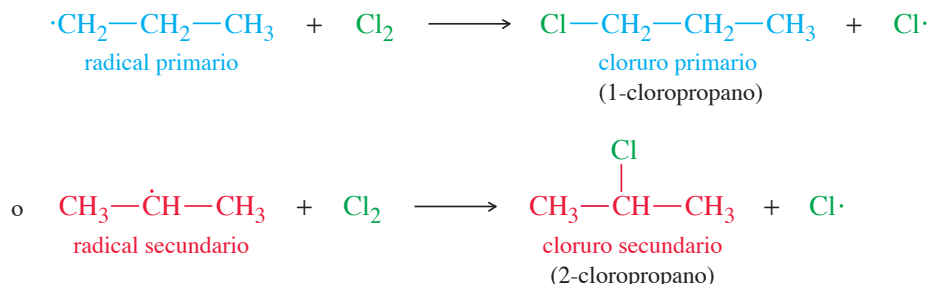


FIGURA 4-6

Mecanismo para la cloración del propano por radicales libres. El primer paso de propagación forma un radical primario o uno secundario. Este radical determina si el producto final será el cloruro de alquilo primario o el cloruro de alquilo secundario.

Cuando un átomo de cloro reacciona con propano, la abstracción de un átomo de hidrógeno puede generar un radical primario o uno secundario. La estructura del radical formado en este paso determina la estructura del producto observado, ya sea 1-cloropropano o 2-cloropropano. La proporción del producto muestra que la preferencia es la formación del radical secundario. Esta preferencia por reaccionar en la posición secundaria se debe a que el radical libre secundario es más estable y a que el estado de transición permite llegar hasta él. En la sección 4-13B explicaremos con mayor detalle esta preferencia.

PROBLEMA 4-18

¿Cuál sería la proporción de productos en la cloración del propano si todos los hidrógenos fueran abstraídos con la misma rapidez?

PROBLEMA 4-19

Clasifique cada átomo de hidrógeno de los siguientes compuestos como primario (1°), secundario (2°) o terciario (3°).

- | | | |
|-----------------|--|-------------------|
| (a) butano | (b) isobutano | (c) 2-metilbutano |
| (d) ciclohexano | (e) norbornano (biciclo[2.2.1]heptano) | |

4-13B Estabilidades de los radicales libres

La figura 4-7 muestra la energía necesaria (entalpía de disociación de enlace) para formar un radical libre mediante la ruptura de un enlace entre un átomo de hidrógeno y uno de carbono. Esta energía es mayor para el carbono de un grupo metilo, y va disminuyendo en un carbono primario, uno secundario y uno terciario. Entre más sustituido esté el átomo de carbono, menor es la energía que se necesita para formar un radical libre.

■ FIGURA 4-7

Entalpía necesaria para formar un radical libre. Las entalpías de disociación de enlace muestran que los radicales libres más sustituidos son más estables que aquellos menos sustituidos.

Formación de un radical metilo



Entalpía de disociación de enlace

$$\Delta H^\circ = 435 \text{ kJ (104 kcal)}$$

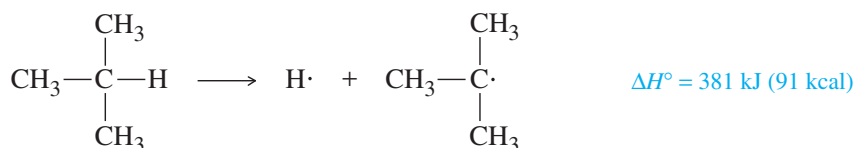
Formación de un radical primario (1°)



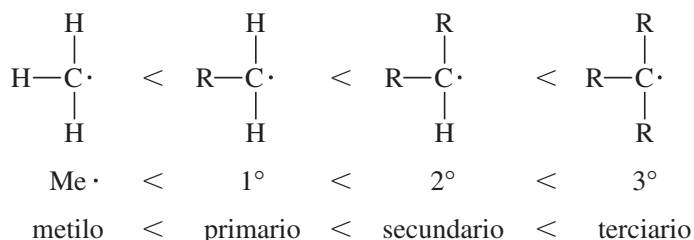
Formación de un radical secundario (2°)



Formación de un radical terciario (3°)



A partir de la información de la figura 4-7, concluimos que los radicales libres son más estables entre más sustituidos estén. Los siguientes radicales libres aparecen en orden creciente de estabilidad.



En la cloración del propano, el átomo de hidrógeno secundario es abstraído con más frecuencia, ya que el radical secundario y el estado de transición a través del cual se formó tienen menos energía que el radical primario y su estado de transición. Utilizando las entalpías de disociación de enlace de la tabla 4-2 (p. 138), podemos calcular el ΔH° para cada uno de los pasos posibles de la reacción. La abstracción del hidrógeno secundario es 13 kJ/mol (3 kcal/mol) más exotérmica que la abstracción del hidrógeno primario.

Consejo

para resolver problemas

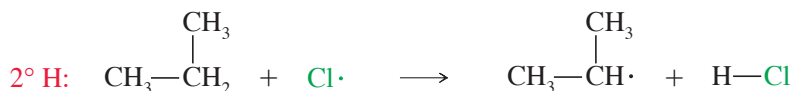
El primer paso de propagación de la cloración es exotérmica para todos los alcanos, excepto para el metano. En el caso del metano es ligeramente endotérmica, aproximadamente por +4 kJ/mol (+1 kcal/mol).



$$\text{Energía necesaria para romper el enlace } \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}\overset{\text{H}}{\text{—}} \quad +410 \text{ kJ/mol (+98 kcal/mol)}$$

$$\text{Energía liberada durante la formación del enlace } \text{H—}\overset{\text{Cl}}{\text{—}} \quad -431 \text{ kJ/mol (-103 kcal/mol)}$$

$$\text{Energía total de la reacción en la posición primaria:} \quad -21 \text{ kJ/mol (-5 kcal/mol)}$$

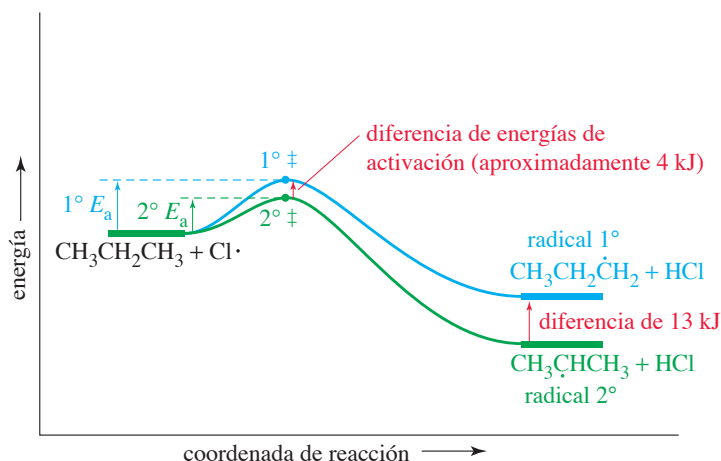


$$\text{Energía necesaria para romper el enlace } \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3\text{—CH—}\overset{\text{H}}{\text{—}} \end{array} \quad +397 \text{ kJ/mol (+95 kcal/mol)}$$

$$\text{Energía liberada durante la formación del enlace } \text{H—}\overset{\text{Cl}}{\text{—}} \quad -431 \text{ kJ/mol (-103 kcal/mol)}$$

$$\text{Energía total de la reacción en la posición secundaria:} \quad -34 \text{ kJ/mol (-8 kcal/mol)}$$

La figura 4-8 presenta un diagrama de energía de reacción para este primer paso de propagación, limitante de la rapidez. La energía de activación para formar el radical secundario es ligeramente menor, por lo que el radical secundario se forma más rápido que el radical primario.



■ FIGURA 4-8

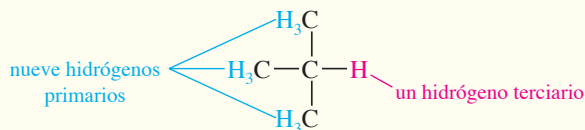
Diagrama de energía de reacción para el primer paso de propagación de la cloración del propano. La formación del radical secundario tiene una energía de activación menor que la formación del radical primario.

PROBLEMA RESUELTO 4-5

Los átomos de hidrógeno terciarios reaccionan con $\text{Cl}\cdot$ aproximadamente 5.5 veces más rápido que los átomos primarios. Prediga las proporciones de los productos de la cloración del isobutano.

SOLUCIÓN

El isobutano tiene nueve hidrógenos primarios y uno terciario.



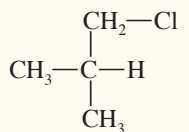
$$(9 \text{ hidrógenos primarios}) \times (\text{reactividad } 1.0) = 9.0 \text{ cantidad relativa de reacción}$$

$$(1 \text{ hidrógeno terciario}) \times (\text{reactividad } 5.5) = 5.5 \text{ cantidad relativa de reacción}$$

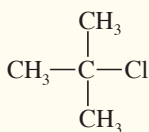
Aunque los hidrógenos primarios son menos reactivos, hay tantos de ellos que el producto primario es el producto principal. La proporción de productos será 9.0:5.5, o aproximadamente 1.6:1.

$$\text{fracción del primario} = \frac{9.0}{9.0 + 5.5} = 62\%$$

$$\text{fracción del terciario} = \frac{5.5}{9.0 + 5.5} = 38\%$$



producto principal
62%



producto minoritario
38%

PROBLEMA 4-20

Utilice las entalpías de disociación de enlace de la tabla 4-2 (p. 138) para calcular los calores de reacción de los dos primeros pasos de propagación posibles de la cloración del isobutano. Utilice esta información para realizar un diagrama de energía de reacción como el de la figura 4-8, y compare las energías de activación para la formación de los dos radicales.

PROBLEMA 4-21

Prediga las proporciones de los productos que resultan de la cloración del isopentano (2-metilbutano).

PROBLEMA 4-22

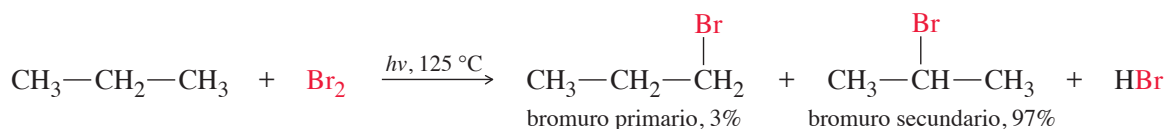
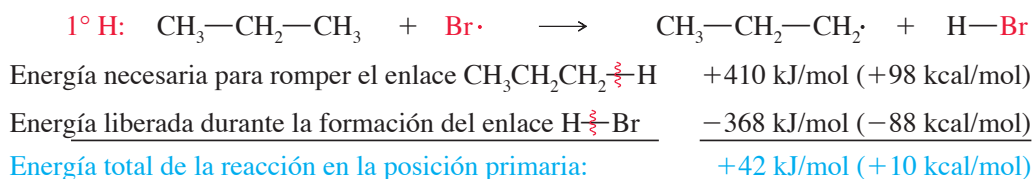
- (a) Cuando el *n*-heptano se quema en un motor de gasolina, el proceso de combustión se lleva a cabo muy rápidamente. La detonación explosiva hace un ruido conocido como *golpeteo*. Cuando el 2,2,4-trimetilpentano (isooctano) se quema, la combustión ocurre de manera controlada, más lenta. La combustión es una reacción en cadena de radicales libres, y su rapidez depende de la reactividad de los radicales libres intermediarios. Explique por qué el isooctano tiene menos tendencia al golpeteo, que el *n*-heptano.
- (b) Los radicales alcoxi ($R-O\cdot$) por lo general son más estables que los radicales alquilo ($R\cdot$). Escriba una ecuación que muestre un radical libre alquilo (de la combustión de la gasolina) abstrayendo un átomo de hidrógeno del alcohol *ter*-butílico, $(CH_3)_3COH$. Explique por qué el alcohol *ter*-butílico funciona como un aditivo antidetonante de la gasolina.

4-13C Bromación del propano

La figura 4-9 muestra la reacción por radicales libres del propano con bromo. Observe que esta reacción se debe calentar a 125 °C y se debe irradiar con luz para lograr una rapidez moderada. El bromuro secundario (2-bromopropano) es favorecido en una proporción de productos de 97:3. A partir de esta proporción de productos, calculamos que los dos hidrógenos secundarios son 97 veces más reactivos que los seis hidrógenos primarios.

La proporción de reactividad 97:1 de la bromación es mucho mayor que la proporción 4.5:1 de la cloración. Decimos que la bromación es más *selectiva* que la cloración, ya que la reacción principal está favorecida por una mayor cantidad. Para explicar esta selectividad mejorada, debemos considerar los estados de transición y las energías de activación del paso limitante de la rapidez.

Como en la cloración, el paso limitante de la rapidez de la bromación es el primer paso de propagación: la abstracción de un átomo de hidrógeno por un radical bromo. Abajo aparecen las energías de las dos posibles abstracciones de hidrógeno. Compare estos números con las energías del primer paso de propagación de la cloración que aparece en la página 148. Las entalpías de disociación de enlace se tomaron de la tabla 4-2 (p. 138).

*Reactividad relativa*

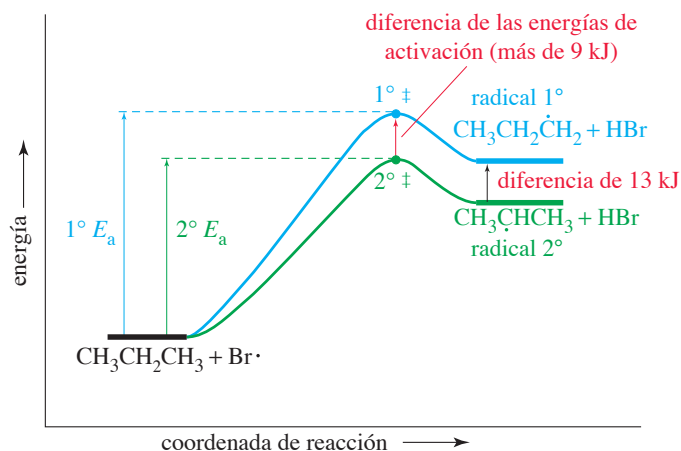
$$\text{seis hidrógenos primarios} \quad \frac{3\%}{6} = 0.5\% \text{ por H}$$

$$\text{dos hidrógenos secundarios} \quad \frac{97\%}{2} = 48.5\% \text{ por H}$$

Los hidrógenos secundarios son $\frac{48.5}{0.5} = 97$ veces más reactivos que los hidrógenos primarios.

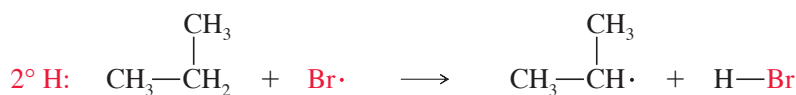
FIGURA 4-9

Reacción por radicales libres del propano con bromo. La proporción de productos 97:3 muestra que el bromo abstrae un hidrógeno secundario 97 veces más rápido que un hidrógeno primario. La bromación es mucho más selectiva (proporción de reactividad 97:1) que la cloración (proporción de reactividad 4.5:1).



■ FIGURA 4-10

Diagrama de energía de reacción del primer paso de propagación de la bromación del propano. La diferencia de energía de los estados de transición es casi tan grande como la diferencia de energía entre los productos.



Energía necesaria para romper el enlace $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{H} \end{array}$	+397 kJ/mol (+95 kcal/mol)
Energía liberada durante la formación del enlace $\text{H}-\text{Br}$	-368 kJ/mol (-88 kcal/mol)
Energía total de la reacción en la posición secundaria:	+29 kJ/mol (+7 kcal/mol)

Las diferencias de energía entre la cloración y la bromación se deben a la diferencia de las entalpías de disociación de enlace del $\text{H}-\text{Cl}$ (431 kJ) y $\text{H}-\text{Br}$ (368 kJ). El enlace HBr es más débil, y la abstracción de un átomo de hidrógeno por el radical $\text{Br}\cdot$ es endotérmica. Este paso endotérmico explica por qué la bromación es mucho más lenta que la cloración, pero no explica la mayor selectividad que se observa en la bromación.

Considere el diagrama de energía de reacción del primer paso de propagación de la bromación del propano (figura 4-10). Aunque la diferencia en los valores del ΔH° entre la abstracción de un hidrógeno primario y uno secundario sigue siendo de 13 kJ/mol (3 kcal/mol), el diagrama de energía de la bromación muestra una diferencia mucho más grande entre las energías de activación para la abstracción de los hidrógenos primario y secundario, que en el caso de la cloración (figura 4-8).

En el caso de la bromación, el primer paso de propagación, limitante de la rapidez, es endotérmico, y los máximos de energía (que corresponden a las energías de activación) se parecen más en energía a la de los productos que a la de los reactivos. Una gráfica de este paso (figura 4-10) muestra que las energías de activación están casi tan separadas como las energías de los productos. Por otra parte, en la cloración, este primer paso es exotérmico, y los máximos de energía se parecen en energía más a la de los reactivos, los cuales son iguales y tienen la misma energía por cualquier orientación (primarios o secundarios). La gráfica de la cloración (figura 4-8) muestra las energías de activación separadas únicamente por una pequeña fracción de diferencia entre las energías de los productos. Este principio gráfico, intuitivo, está formalizado en el **postulado de Hammond**.

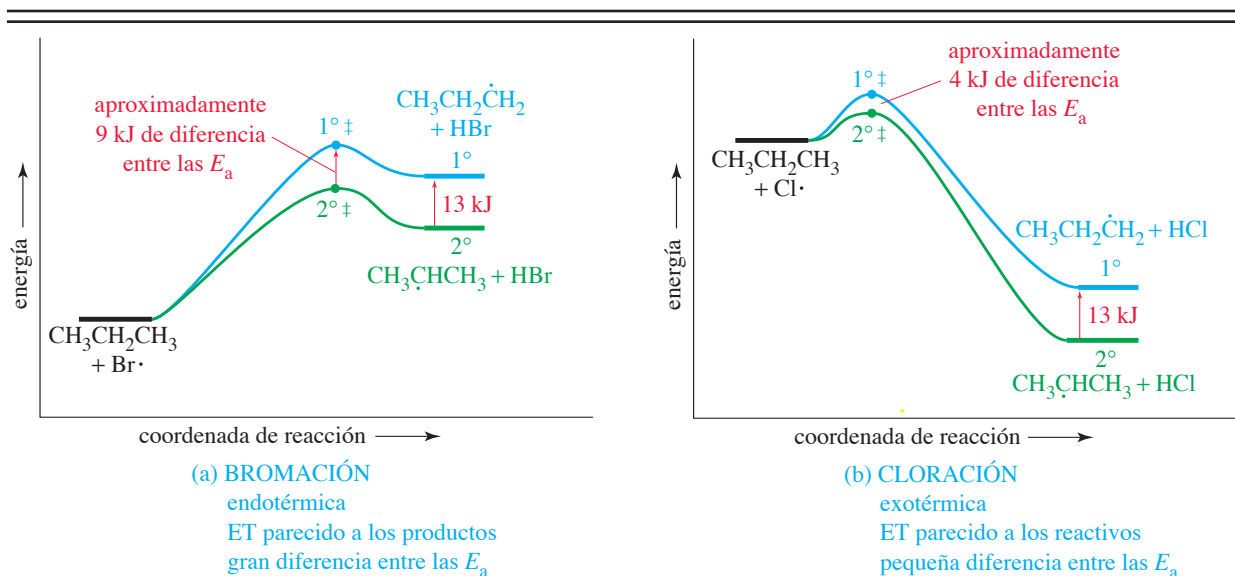
La figura 4-11 resume los diagramas de energía para los primeros pasos de propagación de la bromación y la cloración del propano. Juntos, estos diagramas de energía explican la mayor selectividad que se observa en la bromación.

Dos diferencias importantes se hacen evidentes en los diagramas de energía de reacción para los primeros pasos de propagación de la cloración y la bromación:

1. El primer paso de propagación de la bromación es endotérmica, mientras que en el caso de la cloración es exotérmica.

4-14

Postulado de Hammond



■ FIGURA 4-11

Diagramas de energía para la bromación y la cloración del propano. (a) En la bromación endotérmica, los estados de transición se parecen más a los productos (los radicales) en cuanto a energía y estructura. La diferencia entre las energías de activación del primario y el secundario es de aproximadamente 9 kJ (2.2 kcal), casi la diferencia total entre las energías de los radicales.

(b) En la cloración exotérmica, los estados de transición se parecen más a los reactivos, en cuanto a energía y estructura. La diferencia entre las energías de activación de la cloración es de aproximadamente 4 kJ (1 kcal), sólo un tercio de la diferencia entre las energías de los radicales.

2. Los estados de transición que forman los radicales primario y secundario de la bromación endotérmica tienen una diferencia de energía más grande que los de la cloración exotérmica, aunque la diferencia de energía de los productos es la misma (13 kJ, o 3 kcal) en ambas reacciones.

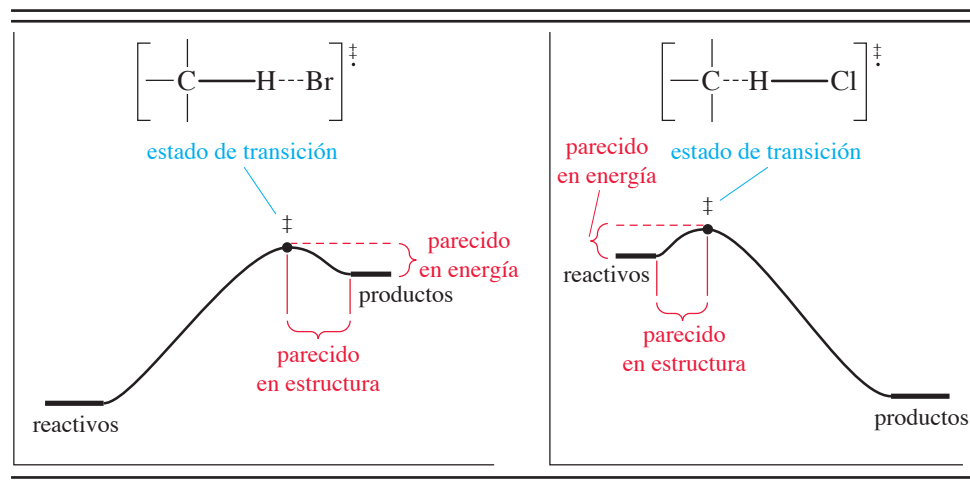
En general, encontramos que estas diferencias están relacionadas:

En una reacción endotérmica, el estado de transición se parece más a los productos en cuanto a energía y estructura. En una reacción exotérmica, el estado de transición se parece más a los reactivos en cuanto a energía y estructura.

En la figura 4-12 se comparan los estados de transición entre la bromación y la cloración. En el estado de transición parecido a los productos de la bromación, el enlace C—H está casi roto y el átomo de carbono ya es prácticamente un radical. La energía de este estado de transición refleja casi toda la diferencia de energía entre los radicales como productos. En la clora-

■ FIGURA 4-12

Comparación de los estados de transición de la bromación y la cloración. En la bromación endotérmica, el estado de transición se parece a los productos (el radical libre y el HBr). En la cloración exotérmica, el radical libre apenas ha comenzado a formarse en el estado de transición, por lo que este estado de transición se parece a los reactivos.



ción, el estado de transición es parecido a los reactivos, el enlace C—H apenas comienza a romperse, y el átomo de carbono se parece muy poco a un radical. Este estado de transición refleja sólo una pequeña parte (aproximadamente un tercio) de la diferencia entre las energías de los radicales como productos. Por lo tanto, la cloración es menos selectiva.

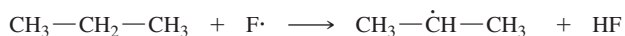
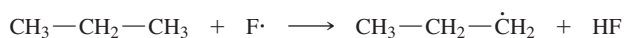
Estas reacciones son ejemplos de un principio más general llamado **postulado de Hammond**.

POSTULADO DE HAMMOND: Las especies afines que son cercanas en energía son cercanas en estructura. La estructura de un estado de transición se parece a la estructura de la especie estable más cercana.

Esta regla general nos dice algo sobre los estados de transición de las reacciones endotérmicas y exotérmicas. El estado de transición siempre es el punto más alto de energía del diagrama de energía. Su estructura se parece a los reactivos o a los productos, cualesquiera que tengan mayor energía. En una reacción endotérmica, los productos tienen más energía, y el estado de transición se parece a los productos. En una reacción exotérmica, los reactivos tienen mayor energía, y el estado de transición se parece a los reactivos. Entonces, el postulado de Hammond nos ayuda a comprender por qué los procesos exotérmicos tienden a ser menos selectivos que los procesos similares endotérmicos.

PROBLEMA 4-23

- (a) Calcule los calores de reacción de la abstracción de un hidrógeno primario y uno secundario en el propano, por un radical flúor.



- (b) ¿Qué tan selectiva espera que sea la fluoración por radicales libres?
(c) ¿Qué distribución de productos esperarías obtener de la fluoración del propano por radicales libres?

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

A lo largo de este curso propondremos mecanismos para explicar las reacciones. Analizaremos los métodos para tratar los diferentes tipos de mecanismos, conforme los vayamos encontrando. Estas técnicas aparecen en el apéndice 4. Sin embargo, en este punto nos enfocaremos en los mecanismos por radicales libres, como los de este capítulo.

Reacciones por radicales libres

Principios generales: las reacciones por radicales libres ocurren mediante mecanismos de reacción en cadena; utilizan un iniciador con un enlace fácil de romper (como cloro, bromo o un peróxido) para iniciar la reacción en cadena. Al escribir el mecanismo, debe considerar la formación de radicales libres (en especial intermediarios altamente sustituidos o estabilizados por resonancia). Busque los radicales libres más estables y evite proponer aquellos con alta energía, como los átomos de hidrógeno.

- 1. Plantee un paso en el que se rompa el enlace débil del iniciador.**
Una reacción por radicales libres por lo general comienza con un paso de iniciación en el que el iniciador experimenta una ruptura homolítica (por radicales libres) para generar dos radicales.
- 2. Plantee una reacción del iniciador con una de las materias primas.**

Uno de los radicales iniciadores reacciona con una de las materias primas para formar un radical libre a partir de dicha sustancia. El radical iniciador podría abstraer un átomo de hidrógeno o unirse a un enlace doble, dependiendo de cómo proceda la reacción para dar lugar a la formación del producto observado. También se podrían considerar las entalpías de disociación de enlace para ver qué reacción se favorece energéticamente.

- 3. Plantee una reacción entre la versión de radical libre de la materia prima con otra molécula de la materia prima para formar un enlace necesario en el producto y generar un nuevo radical como intermediario.**

Revise sus intermediarios para asegurarse de que ha utilizado el radical intermediario más estable. En una reacción en cadena real, no se necesitan nuevos pasos de iniciación; un radical debe regenerarse en cada paso de propagación.

- 4. Plantee los pasos de terminación.**

La reacción finaliza con los pasos de terminación, los cuales son reacciones colaterales que no forman parte del mecanismo de formación del producto. La reacción de cualesquiera dos radicales libres para generar una molécula estable es un paso de terminación, como en el caso de una colisión de un radical libre contra el recipiente de reacción.

Antes de que ilustremos este procedimiento, consideremos algunos errores comunes. Evitarlos le ayudará a plantear mecanismos correctos a lo largo de este curso.

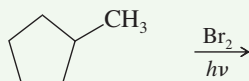
(Continúa)

Errores comunes que se deben evitar

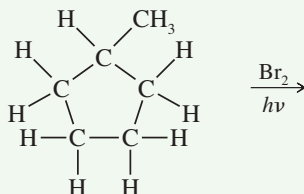
1. No utilice fórmulas condensadas o de líneas y ángulos para los sitios de reacción. Dibuje todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo de todo el mecanismo. Los átomos de carbono intermediarios con tres enlaces tienen más probabilidades de ser radicales en las reacciones por radicales libres que hemos estudiado. Si dibuja fórmulas condensadas o de líneas y ángulos, es probable que ubique erróneamente a un átomo de hidrógeno y muestre una especie reactiva en el carbono equivocado.
2. No plantee más de un paso como si ocurrieran a la vez, a menos que en realidad sucedan al mismo tiempo.

Problema de ejemplo

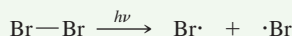
Plantee un mecanismo para la reacción del metilciclopentano con bromo, con irradiación de luz. Prediga el producto principal.



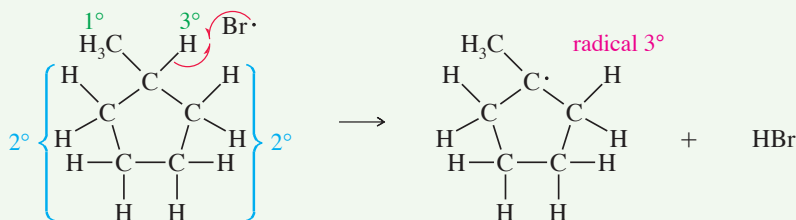
En todo problema de mecanismos, primero dibujamos lo que conocemos, mostrando todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono que pueden ser afectados por el mecanismo.

**1. Plantee un paso que implique la separación del enlace débil del iniciador.**

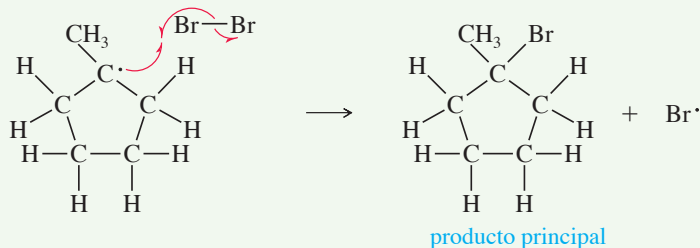
El empleo de luz con bromo sugiere una reacción por radicales libres, en la que la luz proporciona la energía para la disociación del Br_2 . Esta separación homolítica inicia la reacción en cadena, mediante la generación de dos radicales $\text{Br}\cdot$.

Paso de iniciación**2. Plantee una reacción del iniciador con una de las materias primas.**

Uno de estos radicales iniciadores debe reaccionar con el metilciclopentano para generar una versión de este último como radical libre. Como hemos visto, un radical bromo o cloro puede abstraer un átomo de hidrógeno de un alcano para generar un radical alquilo. El radical bromo es muy selectivo, y se debe generar el radical alquilo más estable. La abstracción del átomo de hidrógeno terciario da un radical terciario.

Primer paso de propagación**3. Plantee una reacción entre la versión de radical libre de la materia prima con otra molécula de la materia prima para formar un enlace necesario en el producto y generar un nuevo radical intermediario.**

El radical alquilo debe reaccionar con otra molécula de una de las materias primas, en otro paso de propagación, para generar un producto y otro radical. La reacción del radical alquilo con Br_2 genera 1-bromo-1-metilciclopentano (el producto principal) y otro radical bromo para continuar la cadena.

Segundo paso de propagación**4. Plantee los pasos de terminación**

Depende de usted el añadir algunos pasos de terminación posibles y resumir el mecanismo que desarrollamos aquí.

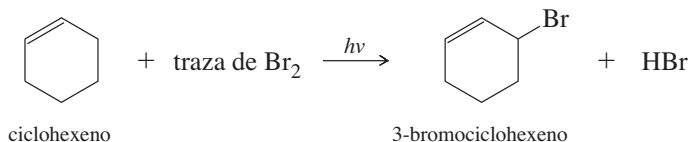
Con el fin de practicar el uso del método sistemático para proponer mecanismos en reacciones por radicales libres, resuelva el problema 4-24 siguiendo los cuatro pasos que acabamos de describir.

PROBLEMA 4-24

El 2,3-dimetilbutano reacciona con bromo en presencia de luz para dar un producto monobromado con buen rendimiento. Una reacción adicional genera un producto dibromado. Prediga las estructuras de estos productos y proponga un mecanismo para la formación del producto monobromado.

PROBLEMA 4-25

En presencia de una pequeña cantidad de bromo, el ciclohexeno experimenta la siguiente reacción promovida por la luz:



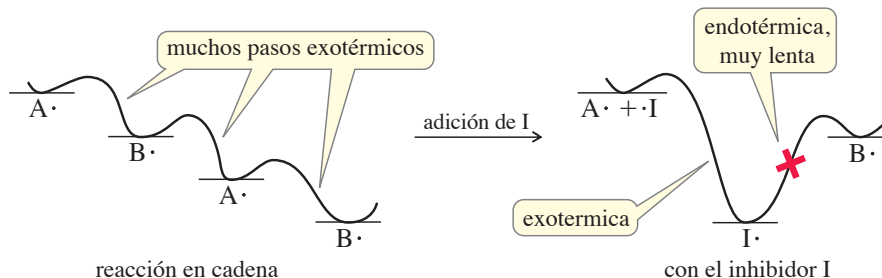
- Proponga un mecanismo para esta reacción.
- Dibuje la estructura del estado de transición limitante de la rapidez.
- Utilice el postulado de Hammond para predecir qué intermediario se parece más a este estado de transición.
- Explique por qué el ciclohexeno reacciona con bromo mucho más rápidamente que el ciclohexano, el cual debe ser calentado para reaccionar.

Consejo para resolver problemas

La bromación por radicales libres es altamente selectiva, la cloración es moderadamente selectiva, y la fluoración casi no es selectiva.

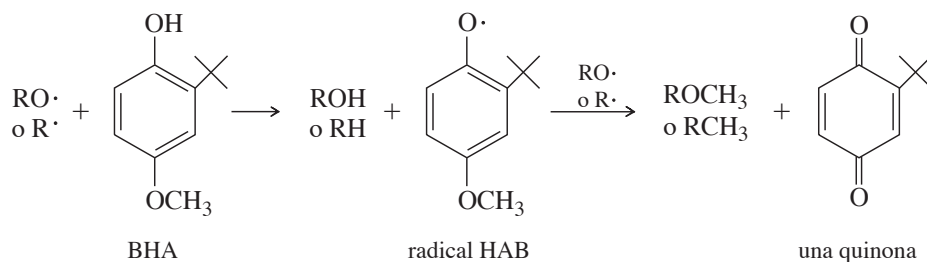
Con frecuencia es necesario evitar o retardar las reacciones por radicales libres. Por ejemplo, el oxígeno del aire oxida y descompone a los alimentos, a los disolventes y a otros compuestos, principalmente mediante reacciones en cadena por radicales libres. Los intermediarios químicos se pueden descomponer o bien polimerizarse mediante reacciones en cadena por radicales libres. Incluso las células de sistemas vivos resultan dañadas por reacciones con radicales, las cuales dan origen al envejecimiento, mutaciones cancerosas o muerte celular.

Los **inhibidores de radicales** por lo regular se adicionan a los alimentos y a los compuestos químicos para retardar su descomposición por las reacciones en cadena de los radicales libres. Las reacciones en cadena dependen de que los pasos individuales sean rápidos, de tal forma que cada paso de iniciación genere muchas moléculas reactivas, como en el diagrama de energía de reacción que se encuentra a la izquierda en la siguiente figura. (Sólo se muestran los radicales).

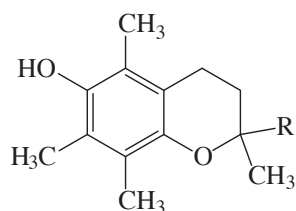
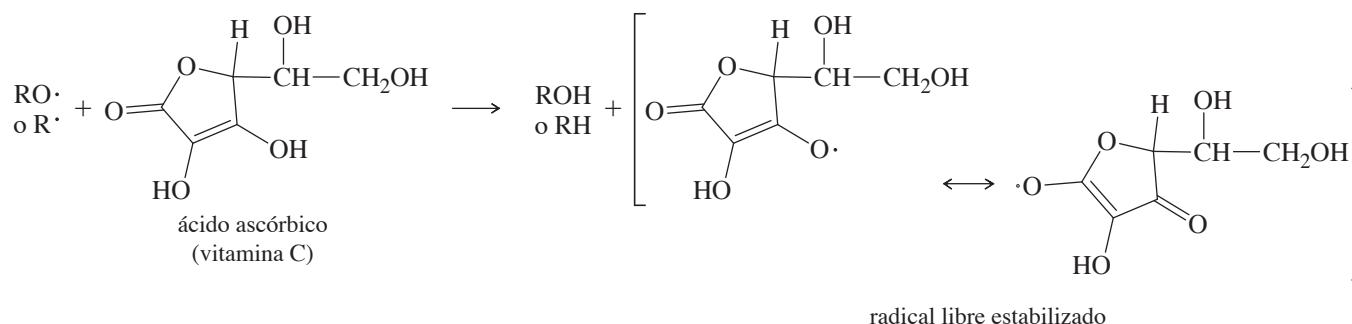


El diagrama de la derecha muestra cómo un inhibidor (I) puede detener la cadena si éste reacciona con un radical intermediario en un paso rápido, altamente exotérmico, para formar un intermediario que sea relativamente estable. El siguiente paso de la cadena se vuelve endotérmico y muy lento.

El “hidroxianisol butilado” (HAB) se adiciona a los alimentos como antioxidante. Éste detiene la oxidación al reaccionar con radicales intermediarios para formar radicales libres intermediarios relativamente estables (radicales HAB). El radical HAB puede reaccionar con un segundo radical libre para formar una quinona incluso más estable, con todos sus electrones apareados.

**4-15****Inhibidores de radicales**

Los inhibidores de radicales también ayudan a proteger las células de los sistemas vivos. Así como el HAB, la vitamina E es un *fenol* (un anillo aromático con un grupo —OH), y se cree que reacciona con radicales mediante la pérdida del átomo de hidrógeno del OH, como se muestra en el caso del HAB. También se cree que el ácido ascórbico (vitamina C) protege a las células de los radicales libres, probablemente a través del siguiente mecanismo:



vitamina E
(R = cadena de alquilos)

PROBLEMA 4-26

Dibuje formas de resonancia para mostrar cómo se estabiliza el radical HAB por medio de la deslocalización del electrón del radical sobre otros átomos de la molécula.

PROBLEMA 4-27

Escriba una ecuación para la reacción de la vitamina E con un radical oxidante ($\text{RO}\cdot$), para formar ROH y un radical libre menos reactivo.

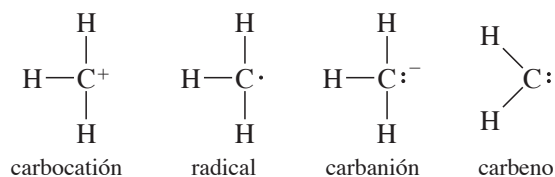
4-16

Intermediarios reactivos

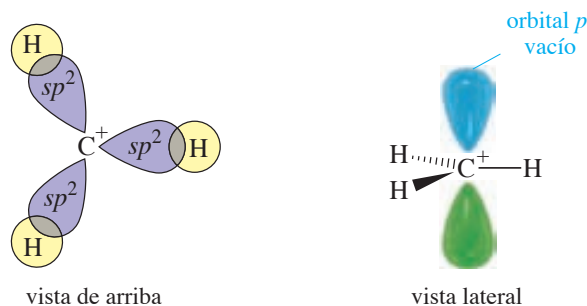
Los radicales libres que hemos estudiado son una clase de **intermediarios reactivos**. Los intermediarios reactivos son especies con un tiempo de vida media corta que nunca están presentes en grandes concentraciones, ya que reaccionan tan rápidamente como se forman. En la mayoría de los casos, los intermediarios reactivos son fragmentos de moléculas (como radicales libres), y con frecuencia tienen átomos con cantidades inusuales de enlaces. Algunos de los intermediarios reactivos más comunes contienen átomos de carbono con sólo dos o tres enlaces, comparados con los cuatro enlaces del carbono en compuestos estables. Tales especies reaccionan rápidamente con una variedad de compuestos para generar productos más estables con átomos de carbono tetravalentes.

Aunque los intermediarios reactivos no son compuestos estables, son importantes para nuestro estudio de la química orgánica. La mayoría de los mecanismos de reacción involucran intermediarios reactivos. Si quiere comprender estos mecanismos y proponer algunos por su cuenta, debe saber cómo se forman los intermediarios reactivos y cómo podrían reaccionar. En este capítulo consideramos su estructura y estabilidad. En los siguientes capítulos veremos cómo se forman y las formas en que reaccionan para generar compuestos estables.

Las especies con carbonos trivalentes (con tres enlaces) se clasifican de acuerdo con su carga, la cual depende del número de electrones no enlazados. Los *carbocationes* no tienen electrones no enlazados y tienen carga positiva. Los *radicales* tienen un electrón no enlazado y son neutros. Los *carbaniones* tienen un par de electrones no enlazados y tienen carga negativa.



Los intermediarios más comunes con un átomo de carbono divalente (dos enlaces) son los *carbenos*. Un carbeno tiene dos electrones no enlazados en el átomo de carbono divalente, por lo que no tiene carga.



■ FIGURA 4-13

Diagrama de orbitales del catión metilo. El catión metilo es parecido al BH_3 . El átomo de carbono forma un enlace σ con los tres átomos de hidrógeno por el traslape de sus orbitales híbridos sp^2 con los orbitales s del hidrógeno. Hay un orbital p vacío perpendicular al plano de los tres enlaces C—H .

4-16A Carbocationes

Un **carbocatión** (también llamado **ion carbonio** or **ion carbenio**) es una especie que contiene un átomo de carbono con carga positiva. El átomo de carbono con carga positiva se une a otros tres átomos y no tiene electrones no enlazados, por lo que sólo tiene seis electrones en su capa de valencia. Tiene una hibridación sp^2 su estructura es plana y tiene ángulos de enlace de aproximadamente 120° . Por ejemplo, el catión metilo (CH_3^+) es plano, y tiene ángulos de enlace de exactamente 120° . El orbital p no hibridado está vacío y es perpendicular al plano de los enlaces C—H (figura 4-13). La estructura del CH_3^+ es parecida a la estructura del BH_3 , la cual explicamos en el capítulo 2.

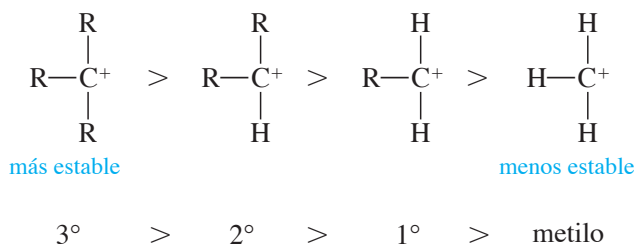
Con sólo seis electrones en la capa de valencia del carbono positivo, un carbocatión es un electrófilo poderoso (ácido de Lewis), y puede reaccionar con cualquier nucleófilo que se encuentre. Como otros ácidos fuertes, es poco probable que los carbocationes se encuentren en disoluciones básicas. Se ha sugerido que los carbocationes son intermediarios en muchos tipos de reacciones orgánicas, algunas de las cuales veremos en el capítulo 6.

Al igual que los radicales libres, los carbocationes son especies *deficientes en electrones*: tienen menos de ocho electrones en su capa de valencia. También como los radicales libres, los carbocationes son estabilizados por sustituyentes alquilo. Un grupo alquilo estabiliza a un carbocatión deficiente en electrones de dos formas: (1) a través de un efecto inductivo, y (2) a través del traslape parcial de orbitales llenos con orbitales vacíos. El **efecto inductivo** es una donación de densidad electrónica a través de los enlaces sigma (σ) de la molécula. El átomo de carbono con carga positiva atrae parte de la densidad electrónica de los grupos alquilo polarizables unidos a él.

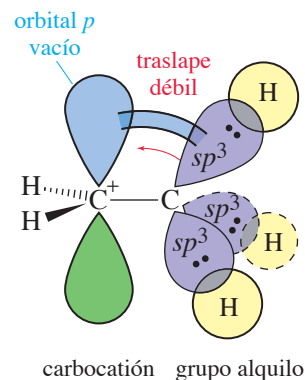
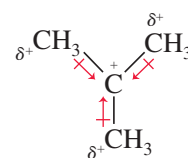
Los sustituyentes alquilo también tienen orbitales sp^3 llenos que pueden traslaparse con el orbital p vacío del átomo de carbono con carga positiva, lo que estabiliza aún más al carbocatión (figura 4-14). Aun cuando el grupo alquilo unido rota, uno de sus enlaces sigma siempre está alineado con el orbital p vacío del carbocatión. El par de electrones de este enlace σ se dispersa en el orbital p vacío, lo que estabiliza al átomo de carbono deficiente en electrones. Este tipo de traslape entre un orbital p y un enlace sigma se conoce como **hiperconjugación**.

En general, los carbocationes más sustituidos son más estables.

Estabilidad de los carbocationes

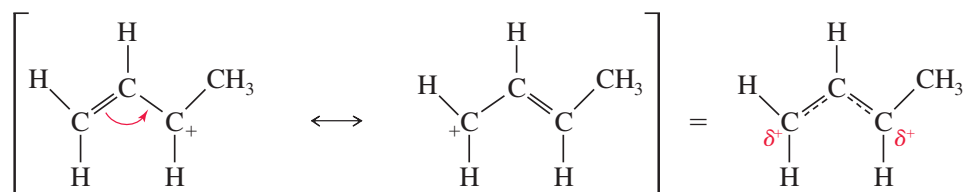


Los carbocationes no saturados también son estabilizados mediante la **estabilización por resonancia**. Si un enlace pi (π) es adyacente a un carbocatión, los orbitales p llenos del enlace π se traslaparán con el orbital p vacío del carbocatión. El resultado es un ion deslocalizado, con la carga positiva compartida entre dos átomos. La deslocalización por resonancia es muy efectiva para estabilizar a los carbocationes.

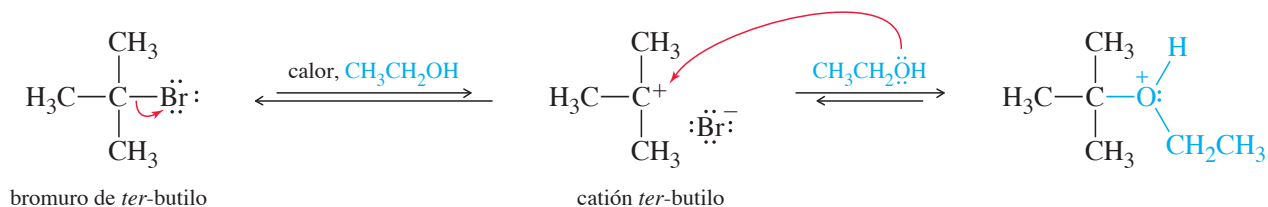


■ FIGURA 4-14

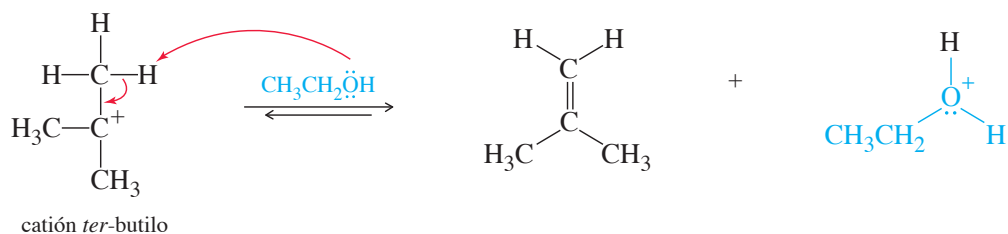
Efecto de un sustituyente alquilo sobre la estabilidad de un carbocatión. Un carbocatión es estabilizado por el traslape de orbitales llenos en un grupo alquilo adyacente, con el orbital p vacío del carbocatión. El traslape de un enlace σ y un orbital p se conoce como **hiperconjugación**.



Los carbocationes son intermediarios comunes en las reacciones orgánicas. Los haluros de alquilo muy sustituidos pueden ionizarse cuando son calentados en un disolvente polar. El carbocatión fuertemente electrofílico reacciona con cualquier nucleófilo disponible, con frecuencia el propio disolvente.

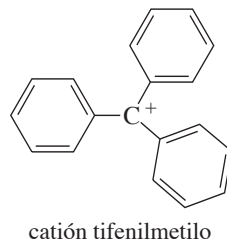


Los carbocationes también pueden actuar como ácidos protónicos fuertes. El catión *ter*-butilo que aparece arriba también puede ceder un protón a una base débil, con frecuencia al disolvente.



PROBLEMA 4-28

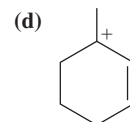
El catión trifenilmetilo es tan estable que algunas de sus sales pueden almacenarse durante meses. Explique por qué este catión es tan estable.



PROBLEMA 4-29

Clasifique los siguientes carbocationes en orden decreciente de estabilidad. También clasifique a cada uno como primario, secundario o terciario.

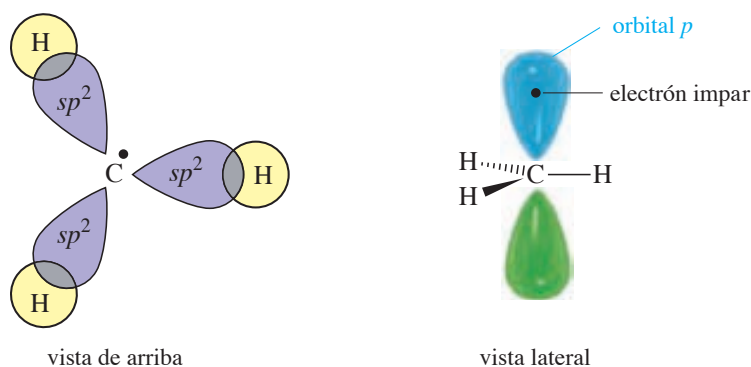
- (a) Catión isopentilo, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{—CH}_2$
 (b) Catión 3-metil-2-butilo, $\text{CH}_3\text{—CH—CH}(\text{CH}_3)_2$
 (c) Catión 2-metil-2-butilo, $\text{CH}_3\text{—C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$



La vitamina B₁₂ es un factor esencial en la dieta, y su deficiencia origina anemia y daños neurológicos. La vitamina ayuda a dos enzimas distintas a producir y estabilizar los radicales metilo. Estos radicales metilo luego se utilizan para sintetizar componentes celulares importantes.

4-16B Radicales libres

Al igual que los carbocationes, los **radicales libres** tienen una hibridación sp^2 y son planos (o casi planos). Sin embargo, a diferencia de los carbocationes, el orbital p perpendicular al plano de los enlaces C—H del radical no está vacío; contiene el electrón impar. La figura 4-15 muestra la estructura del radical metilo.

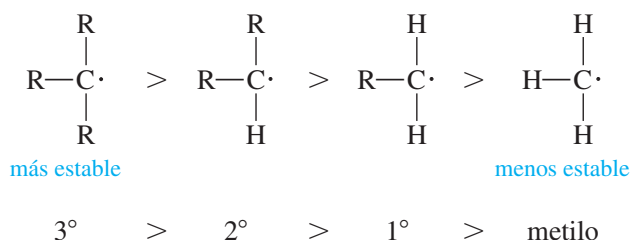


■ FIGURA 4-15

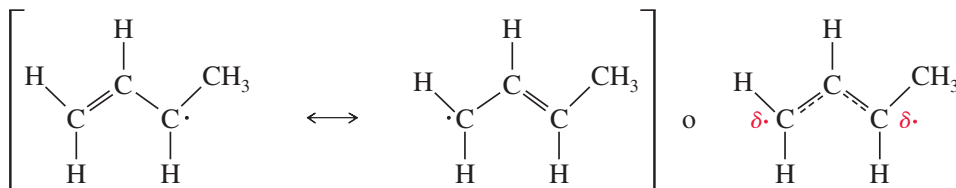
Diagrama de orbitales del radical metilo. La estructura de este radical es parecida a la del catión metilo (figura 4-13), excepto que hay un electrón adicional. El electrón impar (no apareado) está en el orbital p perpendicular al plano de los tres enlaces C—H .

Tanto los radicales como los carbocationes son deficientes en electrones, ya que carecen de un octeto alrededor del átomo de carbono. Al igual que los carbocationes, los radicales son estabilizados mediante el efecto de donación electrónica de los grupos alquilo, por lo que los radicales más sustituidos son los más estables. Este efecto se confirma mediante las entalpías de disociación de enlace que aparecen en la figura 4-7: se necesita menos energía para romper un enlace C—H y formar un radical altamente sustituido.

Estabilidad de radicales



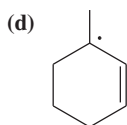
Como en los carbocationes, los radicales pueden estabilizarse por resonancia. El traslape con los orbitales p de un enlace π permite que el electrón impar se deslocalice sobre dos átomos de carbono. La deslocalización por resonancia es muy efectiva para estabilizar radicales.



PROBLEMA 4-30

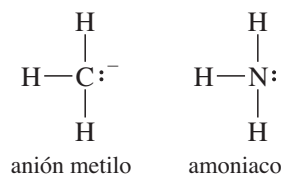
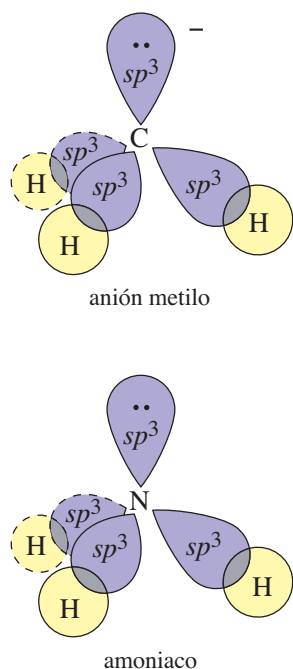
Clasifique los siguientes radicales en orden decreciente de estabilidad; también clasifíquelos como primario, secundario o terciario.

- (a) Radical isopentilo, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{—}\dot{\text{C}}\text{H}_2$
 (b) Radical 3-metil-2-butilo, $\text{CH}_3\text{—}\dot{\text{C}}\text{H—CH}(\text{CH}_3)_2$
 (c) Radical 2-metil-2-butilo, $\text{CH}_3\text{—}\dot{\text{C}}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$



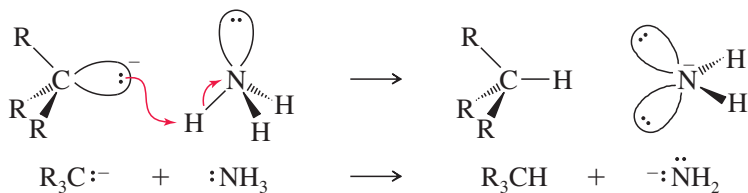
4-16C Carbaniones

Un **carbanión** tiene un átomo de carbono trivalente que tiene una carga negativa. Hay ocho electrones alrededor del átomo de carbono (tres enlaces y un par de electrones no enlazados), por lo que no es deficiente en electrones; por el contrario, es rico en electrones y un nucleófilo fuerte (base de Lewis). Un carbanión tiene la misma estructura electrónica que una amina. Compare las estructuras del carbanión metilo con el amoniaco:



La hibridación y los ángulos de enlace de un carbanión simple también se parecen a los de una amina. El átomo de carbono tiene una hibridación sp^3 y es tetraédrico. Una de las posiciones del tetraedro está ocupada por un par de electrones no enlazados, no compartidos. La figura 4-16 compara las estructuras orbitales y la geometría del amoniaco y el anión metilo.

Como las aminas, los carbaniones son nucleófilos y básicos. Sin embargo, un carbanión tiene una carga negativa en su átomo de carbono, lo que lo hace una base más poderosa y un nucleófilo más fuerte que una amina. Por ejemplo, un carbanión es lo suficientemente básico para quitarle un protón al amoniaco.

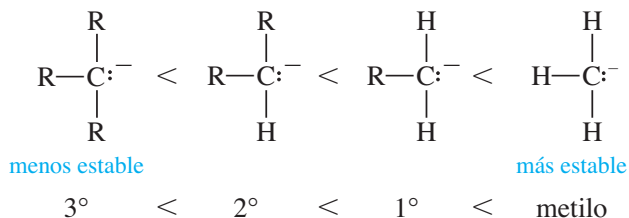


■ FIGURA 4-16

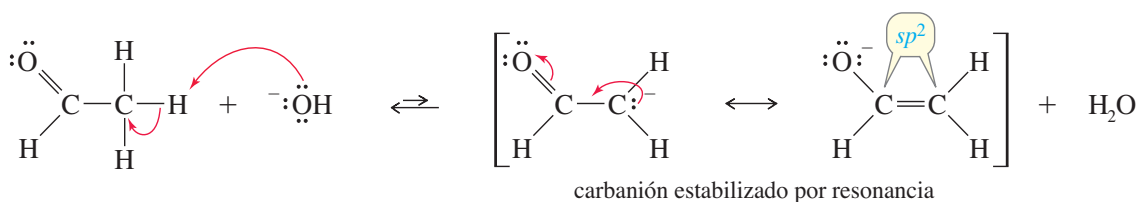
Comparación de las estructuras de los orbitales del anión metilo y el amoniaco. Tanto el anión metilo como el amoniaco tienen un átomo central con hibridación sp^3 , y un par de electrones no enlazados que ocupan una de las posiciones tetraédricas.

Al igual que otras bases fuertes, es poco probable que los carbaniones se encuentren en disoluciones ácidas. El orden de estabilidad de los carbaniones refleja su alta densidad electrónica. Los grupos alquilo y otros grupos donadores de electrones desestabilizan ligeramente a un carbanión. El orden de estabilidad por lo general es opuesto al de los carbocationes y al de los radicales libres.

Estabilidad de los carbaniones



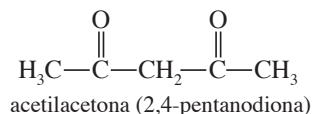
Los carbaniones que se presentan como intermediarios en las reacciones orgánicas casi siempre son estabilizados por grupos vecinos. Pueden ser estabilizados por efectos inductivos o por resonancia. Por ejemplo, los átomos de los halógenos son electroattractores, por lo que estabilizan a los carbaniones a través de la atracción inductiva de densidad electrónica. La resonancia también tiene una función importante en la estabilización de carbaniones. Un grupo carbonilo ($C=O$) estabiliza a un carbanión adyacente mediante el traslape de su enlace π con los electrones no enlazados del carbanión. La carga negativa se deslocaliza sobre el átomo de oxígeno muy electronegativo del grupo carbonilo.



Este carbanión estabilizado por resonancia debe tener una hibridación sp^2 y ser plano para deslocalizar de manera efectiva la carga negativa sobre el oxígeno (sección 2-6). Los carbaniones estabilizados por resonancia son el tipo más común de los carbaniones que encontraremos en las reacciones orgánicas.

PROBLEMA 4-31

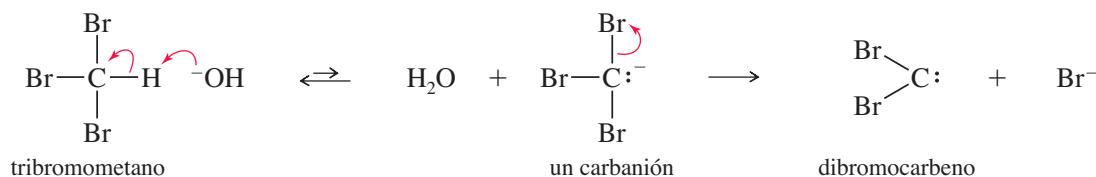
La acetilacetona (2,4-pentanodiona) reacciona con hidróxido de sodio para dar agua y la sal de sodio de un carbanión. Escriba una fórmula estructural completa para el carbanión, y utilice formas de resonancia que muestren la estabilización del carbanión.

**PROBLEMA 4-32**

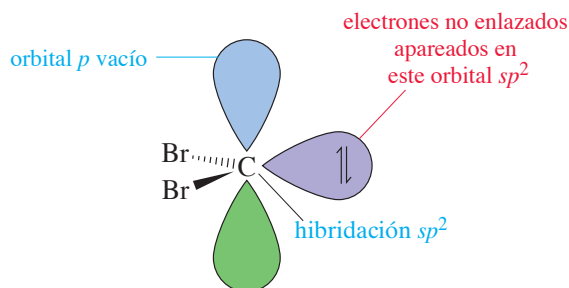
El acetonitrilo ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$) es desprotonado por bases muy fuertes. Escriba las formas de resonancia que muestren la estabilización del carbanión que se forma.

4-16D Carbenos

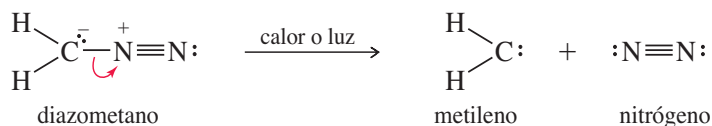
Los **carbenos** son intermediarios reactivos sin carga que contienen un átomo de carbono divalente. El carbeno más simple tiene la fórmula $:\text{CH}_2$ y se llama *metileno*, de la misma forma en que el grupo $-\text{CH}_2-$ de una molécula es llamado *grupo metileno*. Una forma de generar carbenos es formar un carbanión que pueda expulsar a un ion haluro. Por ejemplo, una base fuerte puede abstraer un protón del tribromometano (CHBr_3) para dar un carbanión estabilizado por inducción. Este carbanión expulsa al ion bromuro para dar dibromocarbene.



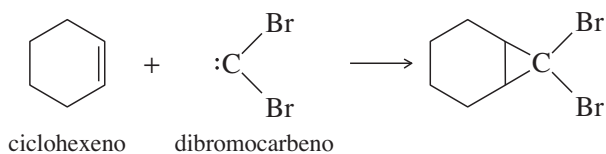
A continuación mostramos la estructura electrónica del dibromocarbene. El átomo de carbono tiene sólo seis electrones en su capa de valencia. Tiene una hibridación sp^2 y una geometría trigonal. Un par de electrones no compartido ocupa uno de los orbitales híbridos sp^2 , y hay un orbital p vacío que se extiende por arriba y por abajo del plano de los átomos. Un carbene tiene tanto un par de electrones no enlazados como un orbital p vacío, por lo que puede reaccionar como nucleófilo o como electrófilo.



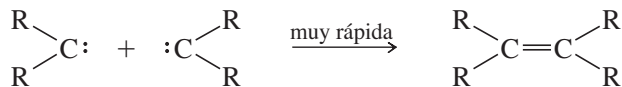
El metileno mismo se forma cuando el diazometano (CH_2N_2) se calienta o se irradia con luz. La molécula de diazometano se divide para formar una molécula de nitrógeno estable y el carbene muy reactivo.



La reacción sintética más común del carbene es su adición a enlaces dobles para formar anillos de ciclopropano. Por ejemplo, el dibromocarbene se adiciona al ciclohexeno para generar un compuesto bicíclico interesante.



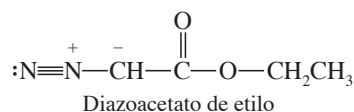
Ningún carbeno simple se ha purificado o se ha preparado en grandes concentraciones, ya que cuando colisionan dos carbenos, de inmediato se dimerizan (se enlazan dos de ellos) para formar un alqueno.



Los carbenos y los carbenoides (reactivos parecidos a los carbenos) son útiles tanto para la síntesis de otros compuestos como para la investigación de mecanismos de reacción. El intermediario carbeno se genera en presencia de su compuesto objetivo, por lo que puede reaccionar de inmediato, y la concentración del carbeno siempre es baja. En el capítulo 8 explicaremos las reacciones en que se emplean carbenos.

PROBLEMA 4-33

Cuando se calienta mucho, el diazoacetato de etilo se descompone y genera nitrógeno gaseoso y un carbeno. Dibuje una estructura de Lewis para el carbeno.



RESUMEN Intermediarios reactivos

	Estructura	Estabilidad	Propiedades
carbocationes	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}^+ \\ \end{array}$	$3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > ^+\text{CH}_3$	ácidos fuertes electrofílicos
radicales	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}^\cdot \\ \end{array}$	$3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \cdot\text{CH}_3$	deficientes en electrones
carbaniones	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}^- \\ \end{array}$	$^-:\text{CH}_3 > 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$	bases fuertes nucleofílicas
carbenos	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} : \\ \diagdown \end{array}$		tanto nucleófilos como electrófilos

4 Glosario

carbanión Una especie muy nucleofílica con un átomo de carbono con carga negativa, que sólo tiene tres enlaces. El átomo de carbono tiene un par de electrones no enlazados. (p. 159)

carbano Una especie muy reactiva con sólo dos enlaces a un átomo de carbono sin carga, que tiene un par de electrones no enlazados. El carbano más simple es el metileno, CH_2 (p. 161)

carbocatión (ion carbonio, ion carbenio) Una especie muy electrofílica que tiene un átomo de carbono con carga positiva y sólo tres enlaces. (p. 157)

catalizador Una sustancia que aumenta la rapidez de una reacción (mediante la disminución de la E_a) sin que se consuma en la reacción. (p. 143)

cinética El estudio de la rapidez de una reacción. (p. 139)

constante de equilibrio Una cantidad calculada a partir de las cantidades relativas de los productos y los reactivos presentes en el equilibrio. (p. 133) Para la reacción



la constante de equilibrio es

$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

diagrama de energía de reacción (diagrama de energía potencial) Gráfica en la que se muestran los cambios de energía potencial conforme los reactivos se convierten en productos. El eje vertical es la energía potencial (por lo general energía libre, pero en ocasiones es la entalpía). El eje horizontal es la **coordenada de reacción**, una medida del progreso de la reacción. (p. 143)

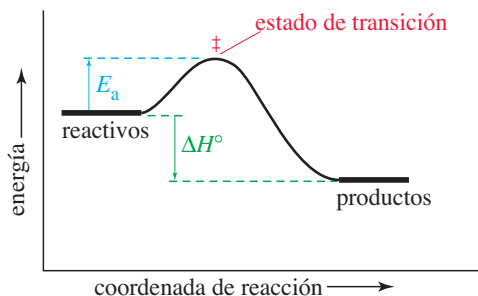


diagrama de energía potencial Vea **diagrama de energía de reacción**. (p. 143)

ecuación de rapidez (ley de rapidez) La relación entre las concentraciones de los reactivos y la rapidez de reacción observada. (p. 139)

Una ley de rapidez general para la reacción $A + B \longrightarrow C + D$ es

$$\text{rapidez} = k_r[A]^a[B]^b$$

orden cinético: potencia de uno de los términos de concentración de la ecuación de rapidez. La ecuación de rapidez anterior es de orden a con respecto a $[A]$, b con respecto a $[B]$ y el orden global es $(a + b)$.

constante de rapidez: constante de proporcionalidad, k_r , en la ecuación de rapidez.

efecto inductivo Donación (o sustracción) de densidad electrónica a través de enlaces sigma. (p. 157)

energía de activación (E_a) La diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición; energía mínima que deben tener los reactivos para que ocurra una reacción. (p. 141)

energía libre (energía libre de Gibbs; G) Una medida de la tendencia de una reacción para avanzar en la dirección escrita. Una disminución de la energía libre (ΔG negativa) es favorable para una reacción. (p. 133)

El cambio de la energía libre se define como: $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

cambio de la energía libre de Gibbs estándar: (ΔG°) Cambio de la energía libre que corresponde a los reactivos y productos en sus estados estándar (sustancias puras en sus estados más estables) a 25 °C y 1 atm de presión. El ΔG° se relaciona con la K_{eq} a través de

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^\circ/RT} \quad (\text{p. 133})$$

endergónico: que tiene un ΔG° positivo (desfavorable).

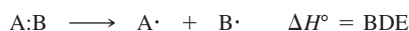
exergónico: que tiene un ΔG° negativo (favorable).

entalpía (contenido calorífico; H) Una medida de la energía calorífica de un sistema. En una reacción, al calor que se absorbe o libera se le llama *calor de reacción*, ΔH° . Una disminución de la entalpía (ΔH° negativo) es favorable para una reacción. (p. 135)

endotérmico: que consume calor (tiene un ΔH° positivo).

exotérmico: que libera calor (tiene un ΔH° negativo).

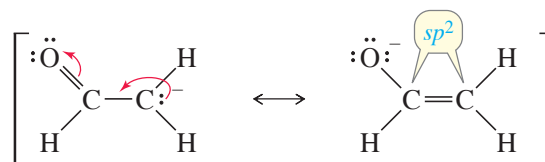
entalpía de disociación de enlace (EDE) Cantidad de entalpía necesaria para romper homolíticamente un enlace en particular para generar radicales. (p. 136)



entropía (S) Una medida del desorden o libertad de movimiento. Un aumento de entropía (ΔS°) es favorable para una reacción. (p. 135)

equilibrio Un estado de un sistema en el que ya no ocurre ningún cambio neto; la rapidez de la reacción directa es igual a la rapidez de la reacción inversa. (p. 132)

estabilización por resonancia Estabilización que se lleva a cabo mediante la deslocalización de los electrones en un sistema con enlaces π . Los cationes, radicales y aniones se estabilizan frecuentemente por deslocalización por resonancia. (p. 157)



carbanión estabilizado por resonancia

estado de transición (complejo activado) Es el estado de mayor energía entre los reactivos y los productos. Un máximo relativo (punto alto) del diagrama de energía de reacción. (p. 142)

inhibidor de radicales Compuesto que se adiciona para evitar los pasos de propagación de reacciones en cadena por radicales libres. En la mayoría de los casos, el inhibidor reacciona para formar un radical que es demasiado estable para que presente pasos de propagación de la cadena. (p. 155)

intermediario Una molécula o un fragmento de una molécula que se forma en una reacción y existe por un periodo finito antes de que reaccione en el siguiente paso. Un intermediario corresponde a un mínimo relativo (un punto bajo) en el diagrama de energía de la reacción. (p. 142)

intermediario reactivo: una especie con un tiempo de vida media muy corta, y que nunca está presente en grandes concentraciones, ya que reacciona tan rápidamente como se forma. (pp. 129, 156)

mecanismo Es la manera en la que se describe paso a paso como se transforman los reactivos en los productos, y que muestra cuáles enlaces se rompen y cuáles se forman, y en qué orden. El mecanismo debe incluir las estructuras de todos los intermediarios y hace uso de flechas curvas que muestran el movimiento de los electrones. (p. 127)

paso limitante de la rapidez (paso determinante de la rapidez) El paso más lento de una secuencia de reacciones de varios pasos. En general, el paso limitante de la rapidez es aquel con el estado de transición con mayor energía. (p. 144)

postulado de Hammond Las especies relacionadas (en un diagrama de energía de reacción) que son cercanas en energía son cercanas en estructura. En una reacción exotérmica, el estado de transición es más parecido a los reactivos tanto en energía como en estructura. En una reacción endotérmica, el estado de transición se parece a los productos en energía y estructura. (p. 151)

radical (radical libre) Una especie muy reactiva en la que uno de los átomos tiene un número impar de electrones. En general, un radical tiene un átomo de carbono con tres enlaces y un electrón “impar” (desapareado). (p. 129)

rapidez de una reacción Cantidad de producto formado o de reactivo consumido por unidad de tiempo. (p. 139)

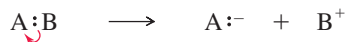
reacción en cadena Una reacción de varios pasos, donde un intermediario reactivo formado en un paso, da lugar a un segundo paso que genera otro intermediario que es necesario para el siguiente paso. (p. 128)

paso de iniciación: paso preliminar de una reacción en cadena, donde el intermediario reactivo se forma por primera vez.

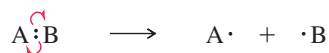
pasos de propagación: pasos de una reacción en cadena que se repiten una y otra vez para formar el producto. La suma de los pasos de propagación debe dar la reacción neta.

pasos de terminación: pasos en los que se consume el reactivo intermediario sin que se genere otro.

ruptura heterolítica (ruptura iónica) Ruptura de un enlace, de tal manera que uno de los átomos conserva los dos electrones del enlace. Una separación heterolítica forma dos iones. (p. 136)



ruptura homolítica (ruptura en radicales) Ruptura de un enlace, de tal manera que cada átomo conserva uno de los dos electrones del enlace. Una separación homolítica produce dos radicales. (p. 136)



sustitución una reacción en la que un átomo reemplaza a otro, por lo general como sustituyente en un átomo de carbono. (p. 129)

termodinámica El estudio de los cambios de energía que acompañan a las transformaciones químicas. La termodinámica generalmente se ocupa de los sistemas en equilibrio. (p. 132)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 4

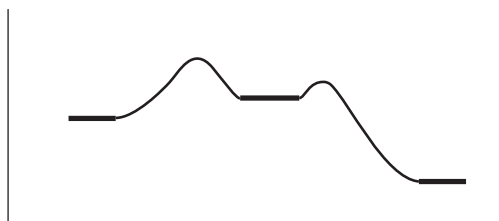
1. Explicar el mecanismo y energías de la halogenación de alcanos por radicales libres.
2. De acuerdo con la halogenación selectiva, predecir los productos de la halogenación de un alcano.
3. Calcular los cambios de la energía libre a partir de las constantes de equilibrio.
4. Calcular los cambios de entalpía a partir de las entalpías de disociación de enlace.
5. Determinar el orden de una reacción, y proponer un mecanismo probable de acuerdo con su ecuación de rapidez.
6. Utilizar diagramas de energía para explicar los estados de transición, energías de activación, intermediarios y el paso limitante de la rapidez de una reacción de varios pasos.
7. Utilizar el postulado de Hammond para predecir si un estado de transición será parecido a un reactivo o a un producto.
8. Describir las estructuras de los carbocationes, carbaniones, radicales libres y carbenos, y las características estructurales que los estabilizan. Explicar cuáles son electrofílicos y cuáles son nucleofílicos.

Problemas de estudio

4-34 Defina y proporcione un ejemplo de cada término.

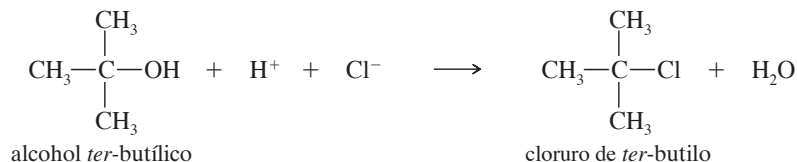
- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| (a) ruptura homolítica | (b) ruptura heterolítica | (c) radical libre |
| (d) carbocatión | (e) carbanión | (f) carbeno |
| (g) diagrama de energía de reacción | (h) intermediario | (i) catalizador |
| (j) estado de transición | (k) ecuación de rapidez | (l) constante de equilibrio |
| (m) constante de rapidez | (n) mecanismo de reacción | (o) reacción en cadena |
| (p) reacción de sustitución | (q) energía de activación | (r) entalpía de disociación de enlace |
| (s) paso limitante de la rapidez | (t) postulado de Hammond | (u) estabilización por resonancia |
| (v) reacción exotérmica | (w) reacción endotérmica | (x) energía libre |
| (y) entalpía | (z) entropía | |

4-35 Considere el siguiente diagrama de energía de reacción.



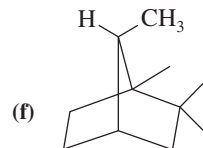
- (a) Marque los reactivos y los productos. Marque la energía de activación del primer y segundo pasos.
 - (b) ¿La reacción global es endotérmica o exotérmica?, ¿cuál es el signo del ΔH° ?
 - (c) ¿Qué puntos de la curva corresponden a los intermediarios?, ¿cuáles corresponden a los estados de transición?
 - (d) Marque el estado de transición del paso limitante de la rapidez. ¿La estructura se parece a los reactivos, productos o a un intermediario?
- 4-36 Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción exotérmica de un solo paso. Marque las partes que representan a los reactivos, productos, estados de transición, energía de activación y calor de reacción.
- 4-37 Dibuje un diagrama de energía de reacción para una reacción endotérmica de dos pasos, donde el segundo paso sea el limitante de la rapidez.

4-38 Al hacer reaccionar alcohol *ter*-butílico con HCl concentrado se produce cloruro de *ter*-butilo.

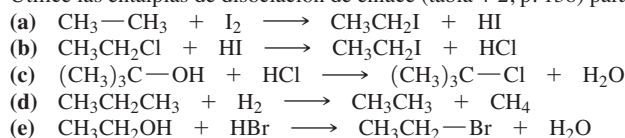


Quando la concentración de H^+ se duplica, la rapidez de la reacción también lo hace. Cuando la concentración de alcohol *ter*-butilico se triplica, la rapidez de la reacción se triplica. Sin embargo al cuadruplicar la concentración del ion cloruro, la rapidez de la reacción permanece sin cambios. Escriba la ecuación de rapidez para esta reacción.

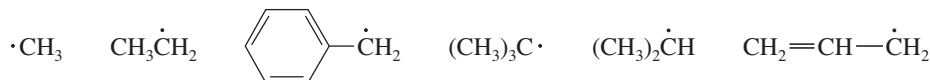
4-39 Marque cada uno de los átomos de hidrógeno de los siguientes compuestos como primario (1°), secundario (2°) o terciario (3°).



4-40 Utilice las entalpías de disociación de enlace (tabla 4-2, p. 138) para calcular los valores de ΔH° para las siguientes reacciones.

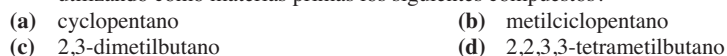


4-41 Utilice la información de la tabla 4-2 (p. 138) para clasificar los siguientes radicales en orden decreciente de estabilidad.

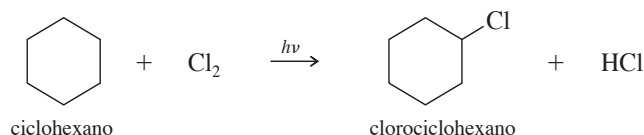


4-42 Para cada alcano:

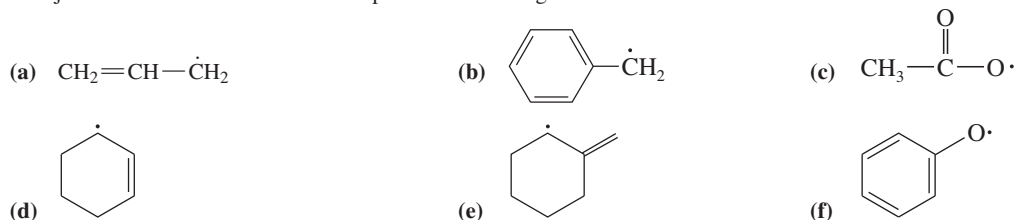
1. Dibuje todos los derivados monoclorados posibles.
2. Determine si la cloración por radicales libres sería una buena manera de obtener estos derivados monoclorados. (¿La reacción formará en su mayoría un producto principal?).
3. ¿Cuáles derivados monobromados se podrían formar con un buen rendimiento a través de la bromación por radicales libres utilizando como materias primas los siguientes compuestos?



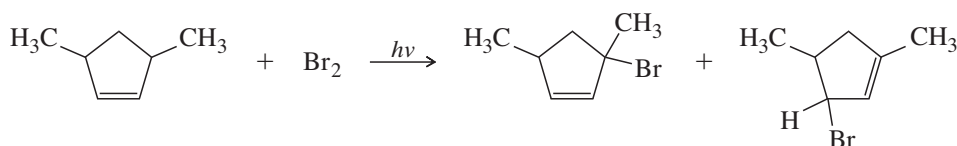
4-43 Escriba un mecanismo para la reacción de ciclohexano con cloro, iniciada con luz, para formar clorociclohexano. Marque los pasos de iniciación y de propagación.



4-44 Dibuje las formas de resonancia más importantes de los siguientes radicales libres.



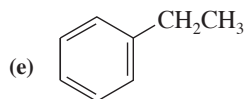
***4-45** En presencia de una pequeña cantidad de bromo, se ha observado la siguiente reacción inducida a través de luz.



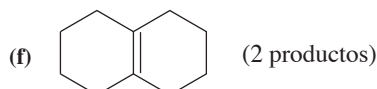
- (a) Escriba un mecanismo para esta reacción. Su mecanismo debe explicar cómo se forman los dos productos. (*Pista:* observe qué átomo de H se ha perdido en ambos productos).
- (b) Explique por qué sólo este tipo de átomo de hidrógeno ha sido reemplazado, y no los demás átomos de hidrógeno de la materia prima.

4-46 Para cada compuesto, prediga el producto principal de la bromación por radicales libres. Recuerde que la bromación es muy selectiva, y sólo se formará el radical libre más estable.

- (a) ciclohexano (b) metilciclopentano (c) decalina (d) hexano



etilbenceno



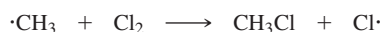
4-47 Cuando se mezcla exactamente 1 mol de metano con exactamente 1 mol de cloro, y la mezcla se expone a la luz, ocurre una reacción de cloración. Se ha visto que los productos contienen cantidades importantes de di-, tri-, y tetraclorometano, así como metano que no reaccionó.

- (a) Explique cómo se genera esta mezcla de productos a partir de esta mezcla estequiométrica de reactivos, y proponga mecanismos para la formación de estos compuestos a partir del clorometano.
- (b) ¿Cómo realizaría esta reacción para obtener una buena conversión de metano en CH_3Cl ?, ¿y de metano en CCl_4 ?

4-48 La cloración de pentano produce una mezcla de tres productos monoclorados.

- (a) Dibuje sus estructuras.
- (b) Prediga las proporciones en las que se formarán estos productos monoclorados; recuerde que un átomo de cloro abstrae un hidrógeno secundario aproximadamente 4.5 veces más rápido de lo que abstrae un hidrógeno primario.

4-49 (a) Dibuje la estructura del estado de transición del segundo paso de propagación de la reacción de cloración del metano.



Muestre si el estado de transición es parecido a los productos o a los reactivos, y cuál de los dos enlaces parciales es más fuerte.

- (b) Repita el inciso (a) para el segundo paso de propagación de la bromación del metano.

4-50 Los peróxidos con frecuencia se utilizan como iniciadores en reacciones por radicales libres, debido a que el enlace oxígeno-oxígeno se separa homolíticamente con bastante facilidad. Por ejemplo, la entalpía de disociación de enlace del $\text{O}-\text{O}$ del peróxido de hidrógeno ($\text{H}-\text{O}-\text{O}-\text{H}$) es de sólo 212 kJ/mol (51 kcal/mol). Escriba un mecanismo para la reacción de ciclopentano con cloro, iniciada con peróxido de hidrógeno. La EDE del $\text{HO}-\text{Cl}$ es 210 kJ/mol (50 kcal/mol).

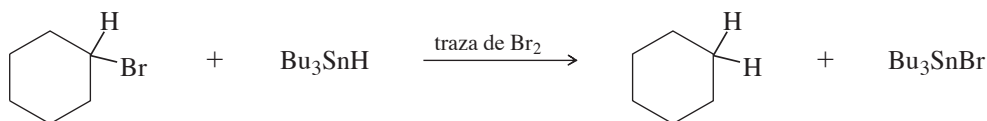
***4-51** Cuando el diclorometano se hace reaccionar con NaOH , se genera un intermediario que reacciona como un carbeno. Dibuje la estructura de este intermediario reactivo, y proponga un mecanismo para su formación.

***4-52** Cuando el eteno se hace reaccionar con H_2 en un calorímetro en presencia de un catalizador de Pt, el calor de reacción es de -137 kJ/mol (-32.7 kcal/mol), y la reacción llega a término. Cuando la reacción ocurre a 1400°K , se ha observado que el equilibrio está completamente balanceado, con una $K_{\text{eq}} = 1$. Calcule el valor del ΔS para esta reacción.

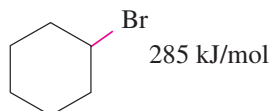
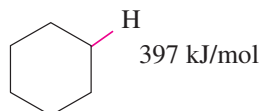


***4-53** Cuando se agrega una pequeña cantidad de yodo a una mezcla de cloro y metano, éste evita que ocurra la cloración. Por lo tanto, el yodo es un *inhibidor de radicales libres* para esta reacción. Calcule los valores de ΔH° para las reacciones posibles de yodo con las especies presentes en la cloración del metano, y utilice estos valores para explicar por qué el yodo inhibe la reacción. (La entalpía de disociación de enlace del $\text{I}-\text{Cl}$ es 211 kJ/mol o 50 kcal/mol).

***4-54** El hidruro de tributilestano (Bu_3SnH) se utiliza en síntesis para reducir a los haluros de alquilo, mediante el reemplazo de un átomo de halógeno por hidrógeno. Los iniciadores de radicales libres promueven esta reacción, y los inhibidores de radicales libres son conocidos por hacerla lenta o detenerla. Proponga un mecanismo utilizando la siguiente reacción como ejemplo.



Las siguientes entalpías de disociación de enlace pueden ser útiles:

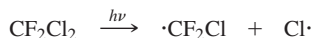


$\text{Br}-\text{Br}$	192 kJ/mol
$\text{H}-\text{Br}$	368 kJ/mol
$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{H}$	310 kJ/mol
$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{Br}$	552 kJ/mol

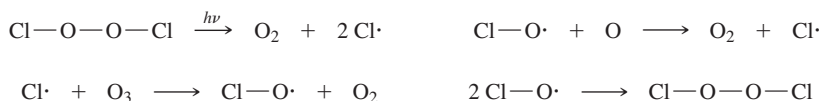
- (a) Proponga pasos de iniciación y de propagación para explicar esta reacción.
 (b) Calcule los valores de ΔH en los pasos que propuso para demostrar que son energéticamente factibles (*Pista*: una traza de Br_2 y luz sugieren que sólo está ahí como un iniciador, para formar radicales $\text{Br}\cdot$. Luego decida qué átomo puede ser abstraído de las materias primas por el radical $\text{Br}\cdot$ de modo más favorable. Eso debe completar el paso de iniciación. Ahora decida qué pasos de propagación, favorecidos energéticamente, completarán la reacción).

*4-55 Cuando está limpia, la estratósfera terrestre contiene una baja concentración de ozono (O_3) que absorbe la radiación ultravioleta (UV) potencialmente dañina, a través del ciclo que aparece del lado derecho de la página.

Los refrigerantes que contienen clorofluorocarbonos, como el Freón 12 (CF_2Cl_2), son estables en la atmósfera baja, pero en la estratósfera absorben radiación UV de alta energía y generan radicales cloro.

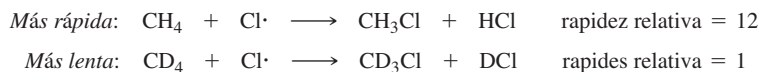


Parece que la presencia de un pequeño número de radicales cloro disminuye en gran medida la concentración de ozono. Se sabe que las siguientes reacciones son exotérmicas (excepto la que necesita luz) y que tienen constantes de rapidez grandes. Proponga dos mecanismos para explicar cómo un pequeño número de radicales cloro puede destruir grandes cantidades de moléculas de ozono. Cuando la concentración de átomos de cloro es muy pequeña, ¿cuál de los dos mecanismos es más factible?



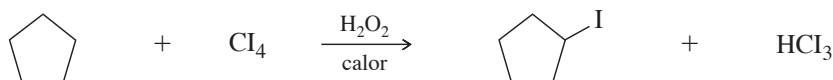
*4-56 El deuterio (D) es un isótopo del hidrógeno con un número de masa igual a 2, y tiene un protón y un neutrón en su núcleo. La química del deuterio es casi idéntica a la del hidrógeno, excepto que el enlace C—D es ligeramente más fuerte que el enlace C—H por 5.0 kJ/mol (1.2 kcal/mol). La rapidez de reacción tiende a ser más lenta si se rompe un enlace C—D (en lugar de un enlace C—H) en un paso limitante de la rapidez.

Este efecto, llamado *efecto isotópico cinético*, se aprecia claramente en la cloración del metano. El metano experimenta una cloración por radicales libres, 12 veces más rápida que el tetradeuteriometano (CD_4).



- (a) Dibuje el estado de transición del paso limitante de la rapidez de cada una de estas reacciones, y muestre cómo se rompe en este paso un enlace con el hidrógeno o con el deuterio.
 (b) La monoclорación del deuterioetano ($\text{C}_2\text{H}_5\text{D}$) genera una mezcla que contiene 93 por ciento de $\text{C}_2\text{H}_4\text{DCl}$ y 7 por ciento de $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$. Calcule la rapidez relativa de abstracción del hidrógeno y del deuterio en la cloración del deuterioetano.
 (c) Considere la termodinámica de la cloración del metano y la cloración del etano, y utilice el postulado de Hammond para explicar por qué una de estas reacciones tiene un efecto isotópico mucho más grande que el otro.

*4-57 La yodación de los alcanos por medio del yodo (I_2) por lo general es una reacción desfavorecida (vea el problema 4-17). El tetrayodo-metano (CI_4) puede utilizarse como la fuente de yodo para la yodación, en presencia de un iniciador de radicales libres. Proponga un mecanismo (que involucre pasos de propagación ligeramente exotérmicos) para la siguiente reacción propuesta. Calcule el valor del ΔH para cada una de los pasos del mecanismo que propuso.

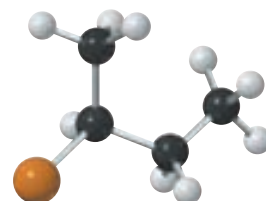


Las siguientes energías de disociación de enlace pueden ser útiles:

$\text{I}_3\text{C}-\text{I}$	188 kJ/mol (45 kcal/mol)	$\text{HO}-\text{I}$	234 kJ/mol (56 kcal/mol)	$\text{I}_3\text{C}-\text{H}$	418 kJ/mol (100 kcal/mol)
$\text{HO}-\text{OH}$	213 kJ/mol (51 kcal/mol)	$\text{Cyclopentyl}-\text{H}$	397 kJ/mol (95 kcal/mol)	$\text{Cyclopentyl}-\text{I}$	222 kJ/mol (53 kcal/mol)

5

ESTEREOQUÍMICA

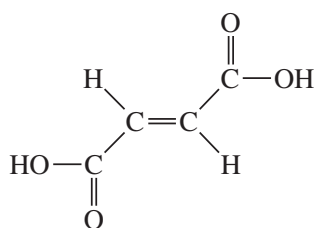


5-1

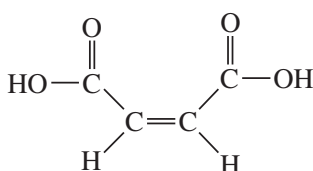
Introducción

La **estereoquímica** es el estudio de la estructura tridimensional de las moléculas. Nadie puede entender la química orgánica, bioquímica o biología sin la estereoquímica. Los sistemas biológicos son bastante selectivos, y con frecuencia discriminan moléculas con diferencias estereoquímicas sutiles. Hemos visto (sección 2-8) que los isómeros se dividen en dos grandes clases: isómeros constitucionales y estereoisómeros. Los **isómeros constitucionales (isómeros estructurales)** difieren en sus secuencias de enlace; sus átomos están conectados de manera distinta. Los **estereoisómeros** tienen la misma secuencia de enlace, pero difieren en la orientación de sus átomos en el espacio.

Las diferencias relacionadas con la orientación espacial podría parecer intrascendente, pero a menudo los estereoisómeros presentan propiedades físicas, químicas y biológicas notablemente distintas. Por ejemplo, los isómeros *cis* y *trans* del ácido butenodioico son un tipo especial de los estereoisómeros llamados isómeros *cis-trans isomers* (o *isómeros geométricos*). Ambos compuestos tienen la fórmula $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, pero difieren en la forma en que están distribuidos en el espacio. El isómero *cis* se conoce como *ácido maleico*, y el isómero *trans* como *ácido fumárico*. Este último es un intermediario metabólico esencial tanto para las plantas como para los animales, pero el ácido maleico es tóxico e irritante para los tejidos.



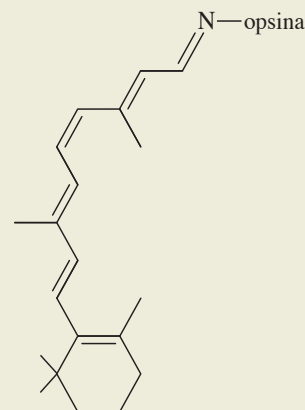
ácido fumárico, pf 287 °C
metabolito esencial



ácido maleico, pf 138 °C
irritante tóxico

El descubrimiento de la estereoquímica fue uno de los avances más importantes de la teoría estructural de la química orgánica. La estereoquímica explicó por qué existen diversos tipos de isómeros, y obligó a los científicos a proponer el átomo de carbono tetraédrico. En este capítulo estudiaremos las estructuras tridimensionales de las moléculas para comprender sus relaciones estereoquímicas. Compararemos los distintos tipos de estereoisómeros y las formas de diferenciarlos. En capítulos posteriores veremos la importante función de la estereoquímica sobre las propiedades y reacciones de los compuestos orgánicos.

Uno de los enlaces dobles de la rodopsina, un pigmento visual que se encuentra en los ojos y que nos permiten ver por la noche, pasa del isómero *cis* al *trans* cuando la luz incide en los ojos. Como resultado, un impulso nervioso viaja hacia el cerebro y podemos ver la fuente de la luz.



rodopsina

5-2

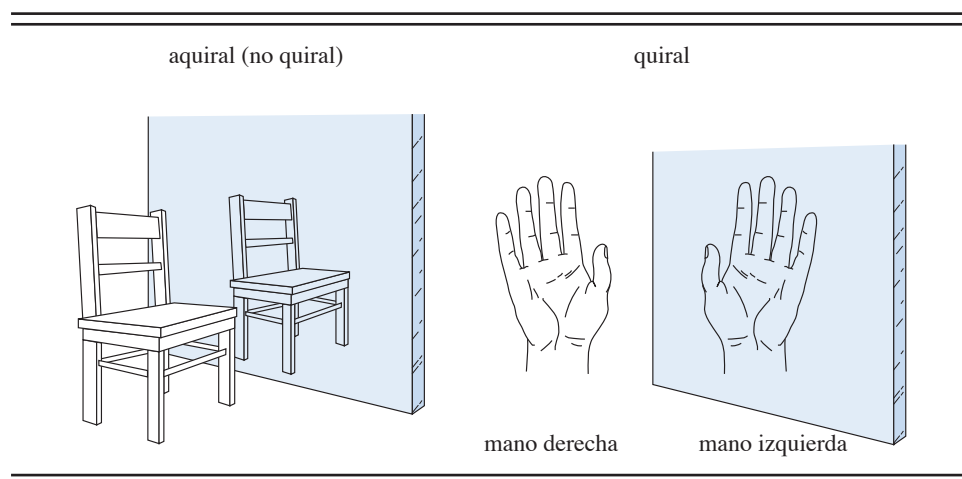
Quiralidad

¿Cuál es la diferencia entre su mano izquierda y su mano derecha? Parecen iguales, aunque el guante de la mano izquierda no se ajusta a la mano derecha. Este mismo principio se aplica a los pies; parecen casi iguales, pero el pie derecho entra dolorosamente en el zapato izquierdo. La relación entre sus manos y sus pies es que son imágenes especulares no superponibles entre sí (no son idénticas). Los objetos que tienen formas derecha e izquierda se conocen como **quirales** (derivado de la palabra griega *cheir*, que significa “mano”).

Podemos decir si un objeto es quiral si observamos su imagen especular (figura 5-1). Todo objeto físico (con la posible excepción de un vampiro) tiene una imagen especular, pero *un objeto quiral tiene una imagen especular que es diferente del objeto original*. Por ejemplo, una silla, una cuchara y un vaso con agua lucen iguales ante un espejo. Tales objetos son **quirales**, lo que significa que “no son quirales”. Una mano parece diferente ante el espejo; si la mano original fuera la derecha, en el espejo luciría como la izquierda.

■ FIGURA 5-1

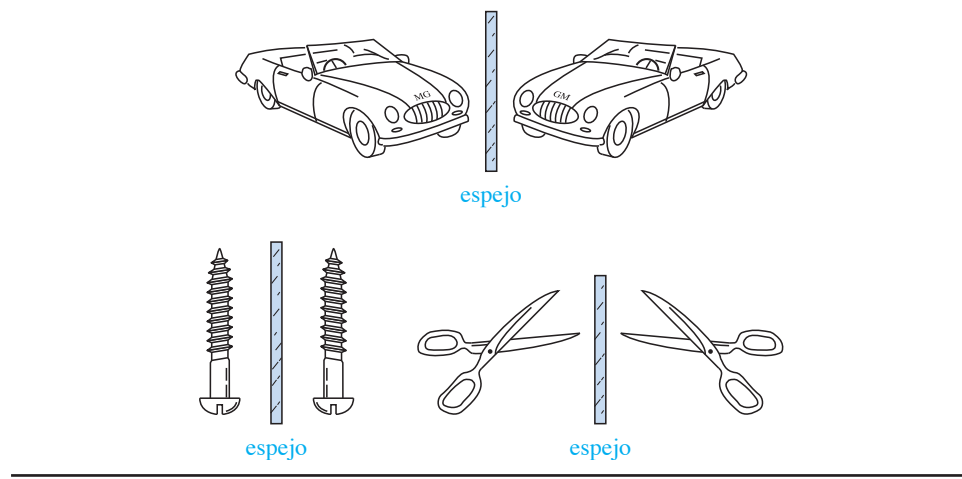
Utilice un espejo para comprobar la quiralidad. Un objeto es quiral si su imagen especular es distinta a la imagen del objeto original.



Además de los zapatos y los guantes, hay muchos otros objetos quirales en la vida cotidiana (figura 5-2). ¿Cuál es la diferencia entre un automóvil inglés y un automóvil americano? El automóvil inglés tiene el volante del lado derecho, mientras que el segundo lo tiene del lado izquierdo. Como una primera aproximación, los automóviles ingleses y americanos son imágenes especulares que no se superponen. La mayoría de los tornillos tienen roscas hacia la derecha y hay que girarlos en el sentido de las manecillas del reloj para apretarlos. Las personas zurdas se dan cuenta de que las tijeras son quirales. La mayoría de las tijeras son para la mano derecha; si se utilizan con la mano izquierda, no cortan bien. Una persona zurda debe ir a una tienda bien surtida para encontrar un par de tijeras útiles para la mano izquierda, la imagen especular de unas tijeras “estándar” para mano derecha.

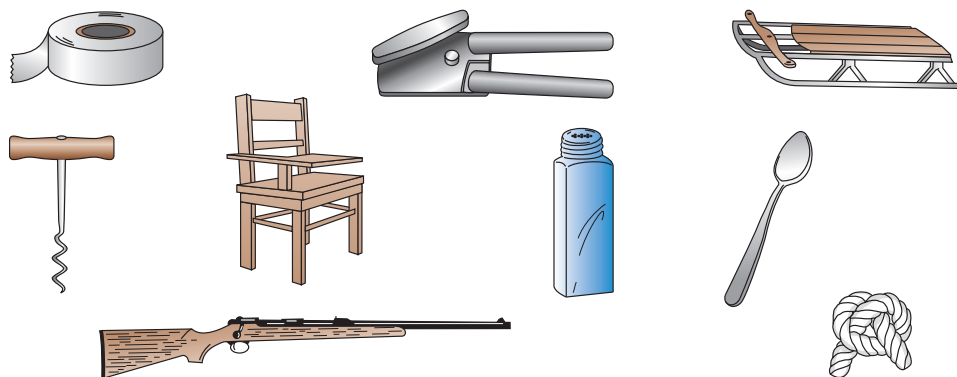
■ FIGURA 5-2

Objetos quirales comunes. Muchos objetos tienen presentaciones para mano izquierda y para mano derecha.



PROBLEMA 5-1

Determine si los siguientes objetos son quirales o aquirales.



5-2A Quiralidad y enantiomería de las moléculas orgánicas

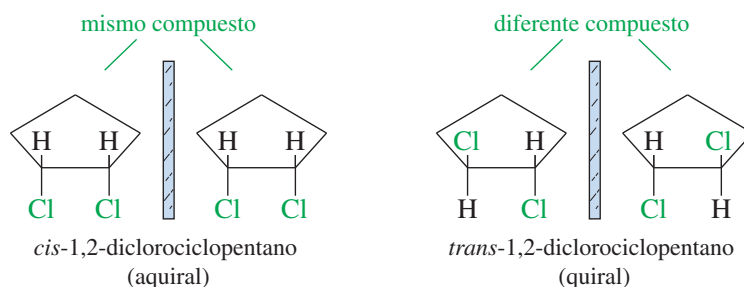
Al igual que otros objetos, las moléculas son quirales o aquirales. Por ejemplo, considere los dos isómeros geométricos del 1,2-diclorociclopentano (figura 5-3). El isómero *cis* es aquiral debido a que su imagen especular es superponible sobre la molécula original. Se dice que dos moléculas son **superponibles** si pueden colocarse una encima de la otra, y la posición tridimensional de cada átomo de una molécula coincide con el átomo equivalente de la otra. Para dibujar la imagen especular de una molécula, tan sólo dibuje la misma estructura con la parte izquierda y la parte derecha invertidas. Las direcciones superior-inferior y frontal-posterior permanecen sin cambios. Estas dos estructuras especulares son idénticas (superponibles), y el *cis*-1,2-diclorociclopentano es aquiral.

La imagen especular del *trans*-1,2-diclorociclopentano es diferente de la molécula original, ya que no es superponible con ella. Éstos son dos compuestos distintos, y debemos esperar descubrir dos isómeros especulares del *trans*-1,2-diclorociclopentano. Haga los modelos de estos isómeros para que se convenza de que son diferentes, sin importar cómo los gire y los voltee. Las moléculas con imágenes especulares no superponibles se conocen como **enantiómeros**. Un compuesto quiral siempre tiene un enantiómero (una imagen especular no superponible). Un compuesto aquiral siempre tiene una imagen especular que es igual a la molécula original. Repasemos las definiciones de estos términos.

Consejo para resolver problemas

Todo objeto tiene una imagen especular. ¿Su imagen especular es igual o diferente? Si es diferente, el objeto es quiral. Si es igual, el objeto es aquiral.

<i>enantiómeros</i> :	isómeros especulares; pares de compuestos que son imágenes especulares no superponibles
<i>quiral</i> :	distinto de su imagen especular (como las manos); tiene un enantiómero
<i>aquiral</i> :	idéntico a su imagen especular; no es quiral



■ FIGURA 5-3

Estereoisómeros del 1,2-diclorociclopentano. El isómero *cis* no tiene enantiómeros; es aquiral. El isómero *trans* es quiral; puede existir en dos formas enantioméricas no superponibles.

Cualquier compuesto que sea quiral debe tener un enantiómero. Cualquier compuesto aquiral no puede tener un enantiómero.

Consejo para resolver problemas

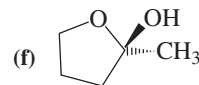
La estereoquímica es un tema difícil para muchos estudiantes. Utilice sus modelos moleculares para que pueda ver las relaciones entre las estructuras. Una vez que tenga experiencia con el manejo de estas relaciones tridimensionales, tal vez pueda visualizarlas sin construir modelos.

PROBLEMA 5-2

Construya un modelo y dibuje una estructura tridimensional para cada compuesto. Luego dibuje la imagen especular de la estructura original y determine si la imagen especular corresponde al mismo compuesto. Marque cada estructura como quiral o aquiral, y marque los pares de enantiómeros.

- (a) *cis*-1,2-dimetilciclobutano
(c) *cis*- y *trans*-1,3-dimetilciclobutano

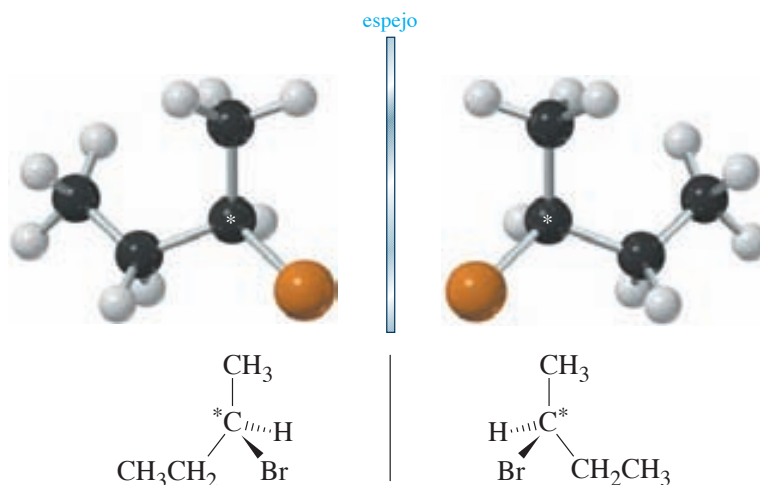
- (b) *trans*-1,2-dimetilciclobutano
(d) 2-bromobutano



5-2B Átomos de carbono asimétricos, centros quirales y estereocentros

Los dibujos tridimensionales del 2-bromobutano que aparecen en la figura 5-4 muestran que este compuesto no puede superponerse con su imagen especular. Esta molécula sencilla es quiral y tiene dos enantiómeros distintos. ¿Qué hace que una molécula sea quiral? La característica más común (aunque no la única) que da pie a la quiralidad es un átomo de carbono que está enlazado a cuatro grupos diferentes. Tales átomos de carbono se conocen como **átomos de carbono asimétricos** o **átomos de carbono quirales**, y por lo general se denotan con un asterisco (*). El átomo de carbono 2 del 2-bromobutano está enlazado a un átomo de hidrógeno, a uno de bromo, a un grupo metilo y a un grupo etilo. Es un átomo de carbono asimétrico y es el responsable de la quiralidad del 2-bromobutano.

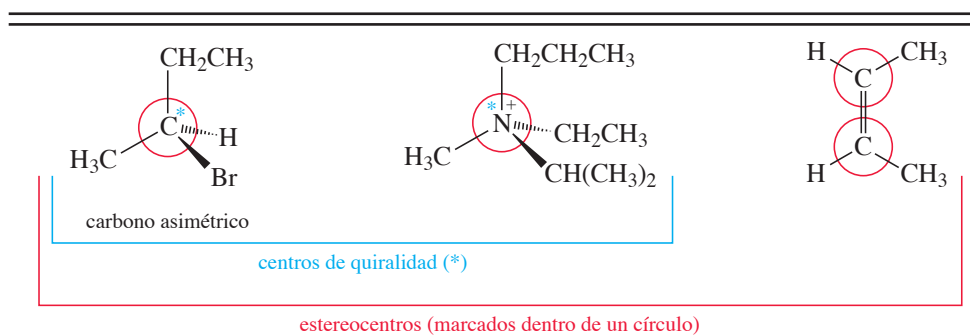
Un átomo de carbono asimétrico es el ejemplo más común de un **centro quiral**, el término IUPAC para cualquier átomo que tiene un conjunto de ligandos (grupos funcionales) en una distribución espacial que no es superponible con su imagen especular. Los centros quirales pertenecen a un grupo todavía más amplio llamado *estereocentros*. Un **estereocentro** (o **átomo estereogénico**) es cualquier átomo en el que el intercambio de dos grupos genera un estereoisómero.¹ Los carbonos asimétricos y los átomos de carbono con enlaces dobles de los isómeros *cis-trans*, son los tipos más comunes de estereocentros. La figura 5-5 compara estas definiciones.



■ FIGURA 5-4

El 2-bromobutano es quiral debido al átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral), marcado con un *.

¹ El término *estereocentro* (átomo *estereogénico*) no ha sido definido de forma consistente. Aquí presentamos la definición original (Mislow). Algunas fuentes simplemente lo definen como un sinónimo de *carbono asimétrico* (*carbono quiral*) o de un *centro quiral*.



■ FIGURA 5-5

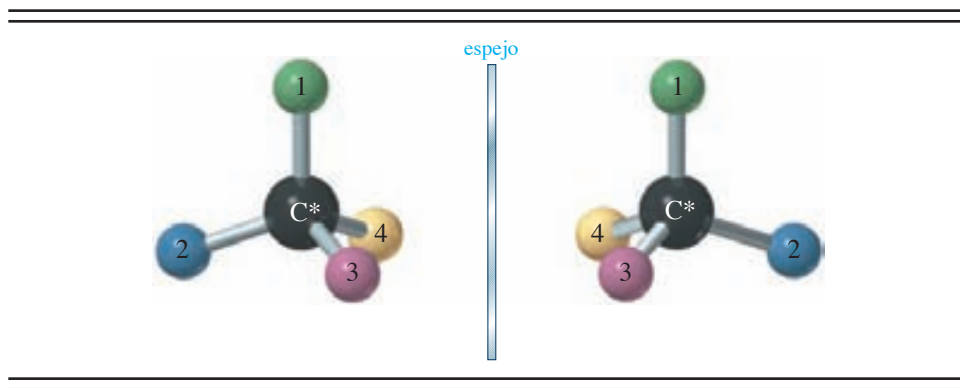
Los átomos de carbono asimétricos son ejemplos de centros de quiralidad, los cuales son ejemplos de estereocentros.

Haga un modelo de un átomo de carbono asimétrico, enlazado a cuatro átomos con distintos colores. También haga su imagen especular e intente superponerlas (figura 5-6). No importa cómo gire y voltee los modelos, nunca serán exactamente iguales.

Sin embargo, si dos de los cuatro grupos unidos a un átomo de carbono son iguales, generalmente la disposición no es quiral. La figura 5-7 muestra la imagen especular de una estructura tetraédrica con sólo tres grupos distintos; dos de los cuatro grupos son iguales. Si giramos 180° la estructura de la derecha, podemos superponerla con la estructura de la izquierda.

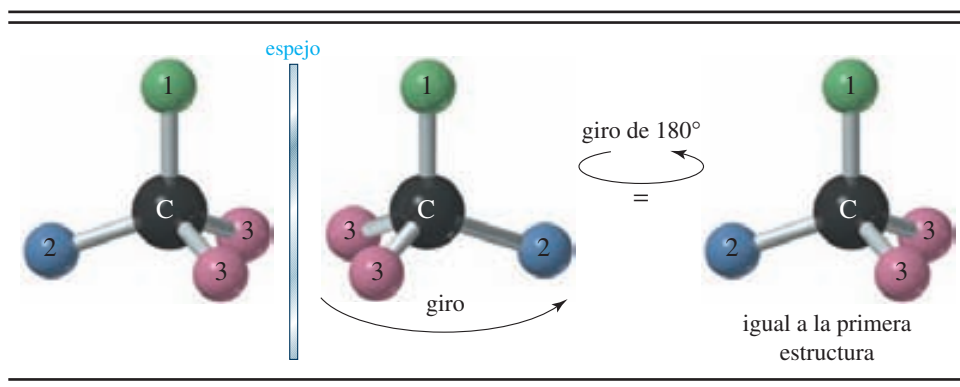
En este punto podemos generalizar, pero recuerde que la última prueba de quiralidad siempre es si la imagen especular de la molécula es igual o diferente.

1. Si un compuesto no tiene un átomo de carbono asimétrico, por lo general es aquiral. (En la sección 5-9 veremos algunas excepciones).
2. Si un compuesto sólo tiene un átomo de carbono asimétrico, debe ser quiral.
3. Si un compuesto tiene más de un carbono asimétrico, podría ser o no quiral. (En la sección 5-12 veremos algunos ejemplos).



■ FIGURA 5-6

Enantiómeros de un átomo de carbono asimétrico. Estas dos imágenes especulares no son superponibles.

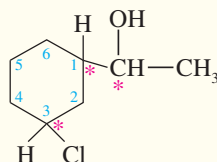


■ FIGURA 5-7

Un átomo de carbono que sólo está enlazado a tres tipos distintos de grupos no es quiral.

PROBLEMA RESUELTO 5-1

En la siguiente estructura, marque con un asterisco (*) cada átomo de carbono asimétrico:

**SOLUCIÓN**

Hay tres carbonos asimétricos, marcados con asteriscos rojos.

1. El carbono (CHOH) de la cadena lateral es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son el anillo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo metilo.
2. El átomo de carbono C1 del anillo es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son la cadena lateral, un átomo de hidrógeno y la parte del anillo más cercana al átomo de cloro ($-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$), y la parte del anillo más alejada del átomo de cloro ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCl}-$).
3. El carbono del anillo que tiene al átomo de cloro es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son el átomo de cloro, un átomo de hidrógeno, la parte del anillo más cercana a la cadena lateral, y la parte del anillo más alejada de la cadena lateral.

Observe que los distintos grupos podrían ser diferentes en cualquier aspecto. Por ejemplo, el carbono del anillo que tiene al átomo de cloro es asimétrico, aun cuando dos de sus sustituyentes en el anillo inicialmente parezcan ser grupos $-\text{CH}_2-$. Estas dos partes del anillo son distintas porque una está más cerca de la cadena lateral y otra está más alejada. Es necesario considerar *toda* la estructura del grupo.

Consejo para resolver problemas

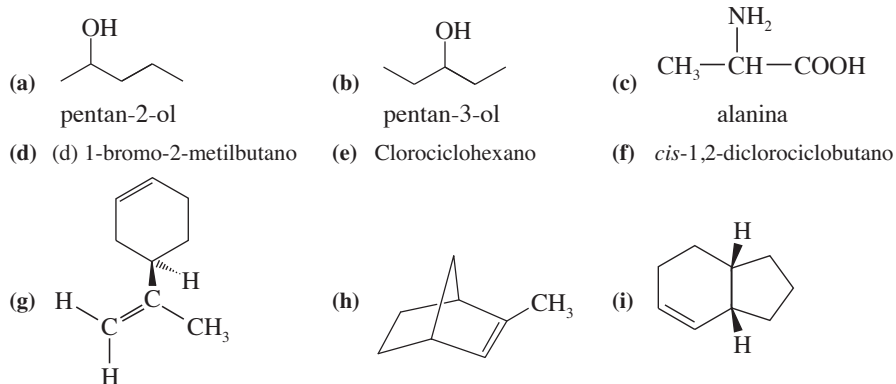
Para dibujar la imagen especular de una estructura, mantenga los puntos superior-inferior y frontal-posterior tal como están en la estructura original, pero invierta la izquierda y la derecha.

Consejo para resolver problemas

Para determinar si algún carbono de un anillo es asimétrico, vea si hay alguna diferencia en la trayectoria del anillo en cada dirección. Si la hay, entonces los dos enlaces al anillo son "grupos diferentes".

PROBLEMA 5-3

Dibuje una estructura tridimensional de cada compuesto y marque con un asterisco todos los átomos de carbono asimétricos. Dibuje la imagen especular de cada estructura y diga si ha dibujado un par de enantiómeros o simplemente la misma molécula dos veces. Construya un modelo molecular de cualquiera de los ejemplos que le haya parecido difícil.

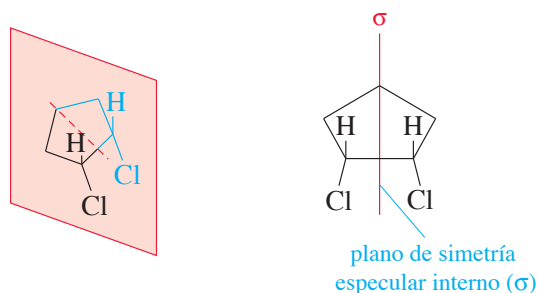
**PROBLEMA 5-4**

Para cada uno de los estereocentros (que se encuentran dentro del círculo) de la figura 5-5,

- (a) dibuje el compuesto con dos de los grupos del estereocentro intercambiados.
- (b) diga cuál es la relación del nuevo compuesto con el compuesto original.

5-2C Planos de simetría especular

En la figura 5-3 vimos que el *cis*-1,2-diclorociclopentano es aquiral. Resultó que su imagen especular era idéntica a la de la molécula original. La figura 5-8 ilustra un atajo que con frecuencia se utiliza para ver si una molécula es quiral. Si dibujamos una línea hacia abajo, por el

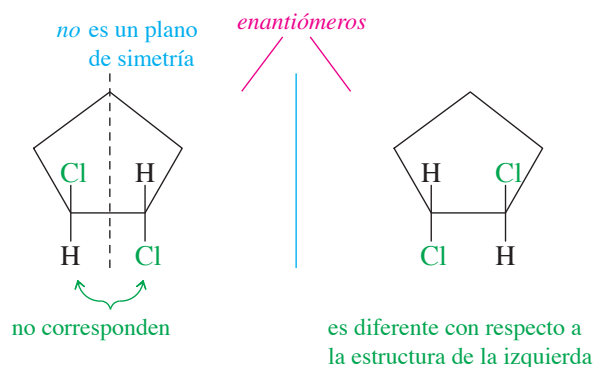


■ FIGURA 5-8

Plano especular interno. El *cis*-1,2-diclorociclopentano tiene un plano de simetría especular interno. Cualquier compuesto con un plano de simetría especular interno *no puede* ser quiral.

medio del *cis*-1,2-diclorociclopentano, de tal forma que sea una bisectriz a un átomo de carbono y dos de hidrógeno, la parte de la molécula que aparece del lado derecho de la línea es la imagen especular de la parte de la izquierda. Este tipo de simetría se conoce como **plano especular interno**, y algunas veces se denota mediante la letra griega sigma σ . Debido a que el lado derecho de la molécula es el reflejo del lado izquierdo, la imagen especular de la molécula es la misma que la de la molécula original.

Observe en la siguiente figura que el isómero quiral *trans* del 1,2-diclorociclopentano no tiene un plano de simetría especular. Los átomos de cloro no se reflejan entre sí, a través de nuestro plano especular hipotético. Uno de ellos está dirigido hacia arriba, y el otro hacia abajo.



A partir de éstos y otros ejemplos podemos generalizar y establecer el siguiente principio:

Cualquier molécula que tiene un plano de simetría especular interno no puede ser quiral, aunque tenga átomos de carbono asimétricos.

Sin embargo, lo contrario no aplica. Si no podemos encontrar un plano de simetría especular, no necesariamente significa que la molécula debe ser quiral. El siguiente ejemplo no tiene un plano de simetría especular interno, aunque la imagen especular es superponible con la de la molécula original. Tal vez tenga que hacer modelos para ver que estas imágenes especulares sólo son dos dibujos del mismo compuesto.

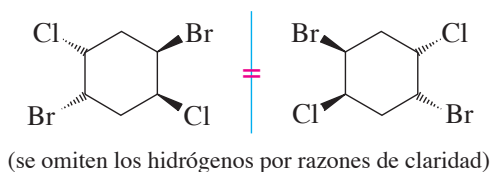
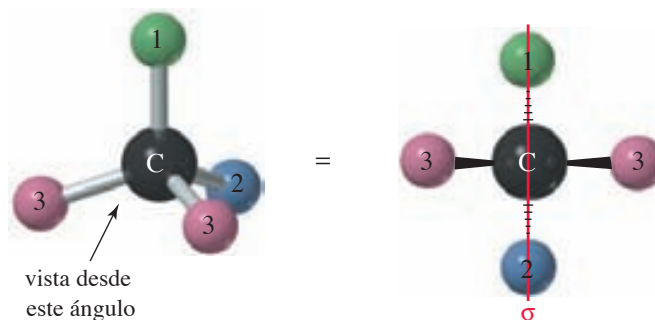


FIGURA 5-9

Un átomo de carbono con dos sustituyentes idénticos (sólo tres sustituyentes son diferentes) por lo general tiene un plano de simetría especular interno. La estructura no es quiral.



Si utilizamos lo que sabemos sobre planos de simetría especular, podemos ver por qué un átomo de carbono quiral (asimétrico) es especial. La figura 5-4 muestra que un carbono asimétrico tiene una imagen especular que no es superponible con la estructura original; no tiene un plano de simetría especular interno. Sin embargo, si un átomo de carbono sólo tiene tres tipos distintos de sustituyentes, tiene un plano de simetría especular interno (figura 5-9). Por lo tanto, éste no puede contribuir a la quiralidad de una molécula.

PROBLEMA 5-5

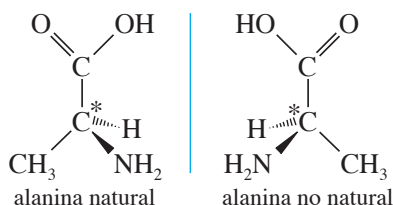
Para cada compuesto, determine si la molécula tiene un plano de simetría especular interno. Si lo tiene, dibuje el plano especular en un dibujo tridimensional de la molécula. Si la molécula no tiene un plano de simetría especular interno, determine si la estructura es quiral.

- | | |
|--|--|
| (a) metano | (b) <i>cis</i> -1,2-dibromociclobutano |
| (c) <i>trans</i> -1,2-dibromociclobutano | (d) 1,2-dicloropropano |
| (e) $\text{HOCH}_2\text{—}\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{—CHO}$
gliceraldehído | (f) $\text{CH}_3\text{—}\overset{\text{NH}_2}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{—COOH}$
alanina |
| (g) | (h) |

5-3

Nomenclatura (*R*) y (*S*) de los átomos de carbono asimétricos

La alanina (problema 5-5f) es uno de los aminoácidos que se encuentran en las proteínas comunes. Este compuesto tiene un átomo de carbono asimétrico y existe en dos formas enantioméricas.



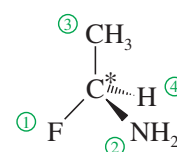
Estas imágenes especulares son diferentes, y esta diferencia se refleja en su bioquímica. Sólo el enantiómero de la izquierda puede ser metabolizado por una enzima; el de la derecha no es reconocido como un aminoácido útil. Sin embargo, ambos son llamados alanina, o ácido 2-aminopropanoico según el sistema IUPAC. Necesitamos una manera sencilla de distinguir a los enantiómeros y darle a cada uno un nombre único.

La diferencia entre los dos enantiómeros de la alanina radica en la disposición tridimensional de los cuatro grupos que rodean al átomo de carbono asimétrico. Cualquier carbono asimétrico tiene dos disposiciones espaciales posibles (imágenes especulares), a las cuales llamamos **configuraciones**. Los enantiómeros de la alanina representan las dos disposiciones posibles de sus cuatro grupos alrededor del átomo de carbono asimétrico. Si podemos nombrar las dos configuraciones de cualquier átomo de un carbono asimétrico, entonces tendremos una forma de especificar y nombrar a los enantiómeros de la alanina o de cualquier otro compuesto quiral.

La **convención Cahn-Ingold-Prelog** es el sistema más aceptado para nombrar las configuraciones de los centros quirales. A cada átomo de carbono asimétrico se le asigna una letra (R) o (S), de acuerdo con su configuración tridimensional. Para determinar el nombre, seguimos un procedimiento de dos pasos que asigna “prioridades” a los cuatro sustituyentes, y luego asigna el descriptor (nombre) según las posiciones relativas de estos sustituyentes. A continuación describimos el procedimiento:

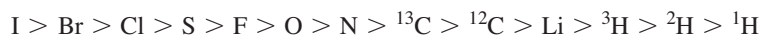
1. Asigne una “prioridad” a cada grupo enlazado al carbono asimétrico. Hablamos de que el grupo 1 tiene la prioridad más alta, el grupo 2 la segunda, el grupo 3 la tercera, y el grupo 4 la prioridad más baja.

- (a) Observe el primer átomo del grupo, el átomo enlazado al carbono asimétrico. *Los átomos con números atómicos más altos reciben prioridades más altas.* Por ejemplo, si los cuatro grupos enlazados a un átomo de carbono asimétrico fueran H, CH₃, NH₂ y F, el átomo de flúor (número atómico 9) sería el de mayor prioridad, seguido por el átomo de nitrógeno del grupo NH₂ (número atómico 7), y luego por el átomo de carbono del grupo metilo (número atómico 6). Observe que sólo consideramos el número atómico del átomo directamente unido al carbono asimétrico y no el de todo el grupo. El hidrógeno tendría la prioridad más baja.

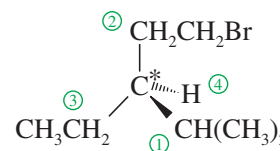


Con isótopos distintos del mismo elemento, los isótopos más pesados tienen prioridades más altas. Por ejemplo, el tritio (³H) recibe una prioridad más alta que el deuterio (²H), seguido del hidrógeno (¹H).

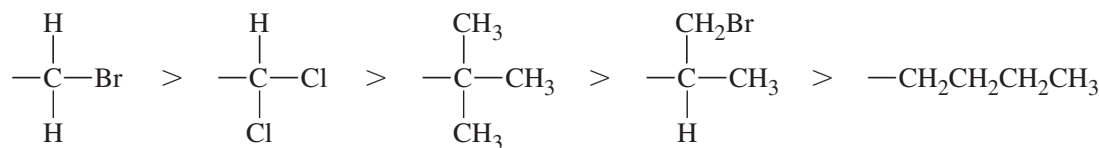
Ejemplos de prioridad para los átomos enlazados a un carbono asimétrico:



- (b) *En caso de empate, utilice los siguientes átomos a lo largo de la cadena de cada grupo como criterio de desempate.* Por ejemplo, asignamos una prioridad más alta al isopropilo —CH(CH₃)₂ que al etilo —CH₂CH₃ o al bromoetilo —CH₂CH₂Br. El primer carbono del grupo isopropilo está enlazado a dos carbonos, mientras que el primer carbono del grupo etilo (o el del grupo bromoetilo) está enlazado sólo a un carbono. El primero y segundo átomos de un grupo etilo y un —CH₂CH₂Br son idénticos, pero el átomo de bromo en la tercera posición le da al —CH₂CH₂Br una prioridad más alta que al —CH₂CH₃. Un átomo con prioridad más alta, tiene prioridad sobre cualquier número de átomos de baja prioridad.

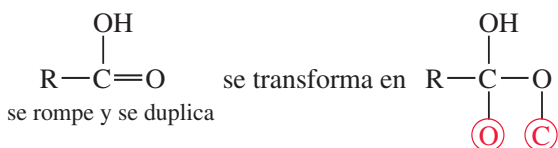
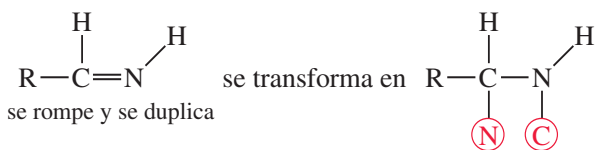
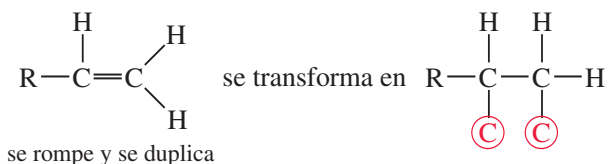
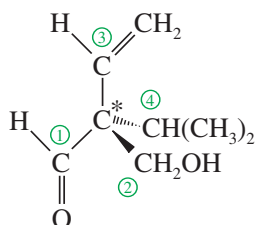
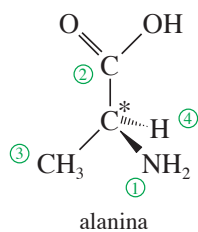


Ejemplos

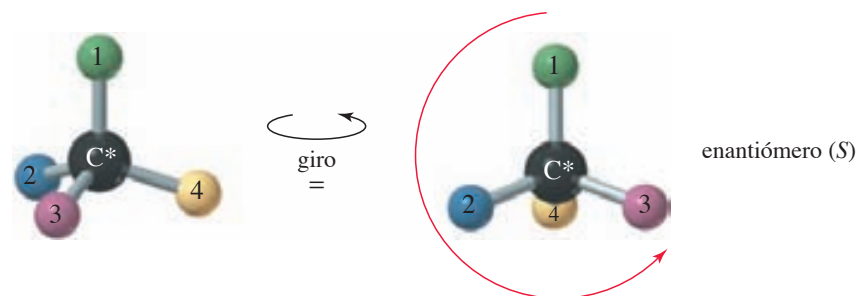
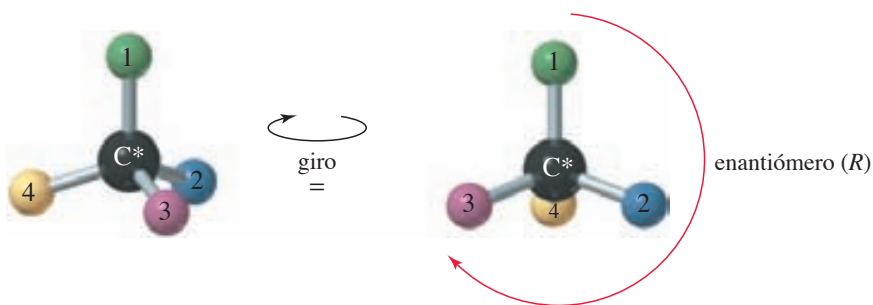


- (c) *Trate a los enlaces dobles y triples como si fueran un enlace hacia otro átomo.* Para este método, imagine que cada enlace pi se rompe, y que los átomos en ambos extremos se duplican. Observe que cuando usted rompe un enlace, siempre se

adicionan *dos* átomos imaginarios (los átomos imaginarios aparecen encerrados en círculos.)

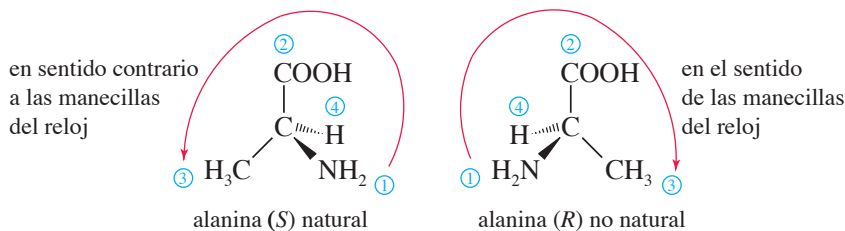


2. Si utiliza un dibujo tridimensional o un modelo, aleje al grupo con la prioridad más baja y vea la molécula a lo largo del enlace que va del carbono asimétrico hacia el grupo de menor prioridad. Dibuje una flecha desde el grupo con la prioridad más alta, a través del segundo, hasta el tercero. Si la flecha apunta en el sentido de las manecillas del reloj, al átomo de carbono asimétrico se le llama (*R*) (del latín, *rectus*, “derecho”). Si la flecha apunta en sentido contrario a las manecillas del reloj, al átomo de carbono quiral se le llama (*S*) (del latín, *sinister*, “izquierdo”).



Como alternativa, puede dibujar la flecha e imaginar que gira el volante de un automóvil en esa dirección. Si el automóvil fuera hacia la izquierda, al átomo de carbono asimétrico se le denotaría como (*S*). y si fuera hacia la derecha, se le denotaría como (*R*).

Utilicemos a los enantiómeros de la alanina como un ejemplo. El enantiómero que se presenta de forma natural es el de la izquierda, el que se ha determinado que tenga la configuración (*S*). De los cuatro átomos unidos al carbono asimétrico de la alanina, el nitrógeno tiene el número atómico más grande, lo que le da la prioridad más alta. Después, la tiene el átomo de carbono del grupo —COOH , ya que está unido a dos átomos de oxígeno. El tercero es el grupo metilo, seguido por el átomo de hidrógeno. Cuando posicionamos al enantiómero natural con su átomo de hidrógeno apuntando lo más alejado de nosotros, la flecha de —NH_2 a —COOH y a —CH_3 apunta en sentido contrario a las manecillas del reloj. Entonces, el enantiómero natural de la alanina tiene la configuración (*S*). Construya modelos de estos enantiómeros para ilustrar por qué se les llama (*R*) y (*S*).

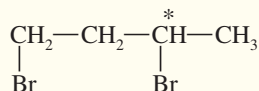


Consejo para resolver problemas

Hasta que no se sienta cómodo con el manejo de los dibujos, utilice modelos que le ayuden a determinar las configuraciones (*R*) y (*S*).

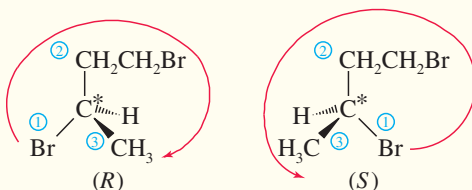
PROBLEMA RESUELTO 5-2

Dibuje los enantiómeros del 1,3-dibromobutano e identifíquelos como (*R*) y (*S*). (Hacer un modelo es muy útil en este tipo de problemas).



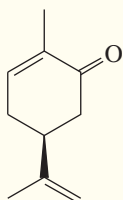
SOLUCIÓN

El tercer átomo de carbono del 1,3-dibromobutano es asimétrico. El átomo de bromo tiene la primera prioridad, el grupo $(\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{Br})$ la segunda, el grupo metilo la tercera y el hidrógeno la cuarta. Las siguientes imágenes especulares están dibujadas con el átomo de hidrógeno hacia atrás, listas para asignar los descriptores (*R*) o (*S*).



PROBLEMA RESUELTO 5-3

A continuación aparece la estructura de uno de los enantiómeros de la carvona. Encuentre el átomo asimétrico y determine si tiene la configuración (*R*) o (*S*).



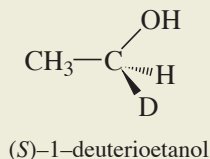
(Continúa)

Consejo para resolver problemas

Al asignar prioridades en un anillo de carbonos, revíselo en cada dirección hasta que encuentre un punto de diferencia; luego utilice la diferencia para determinar qué carbono del anillo tiene la prioridad más alta.

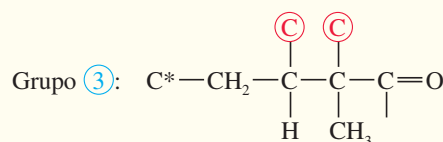
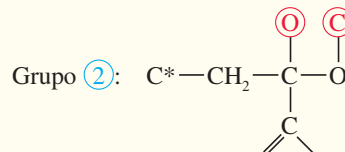
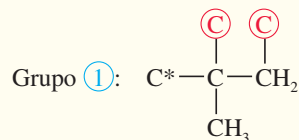
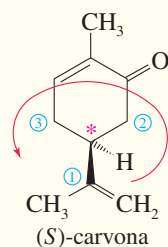
Los científicos utilizan con frecuencia los isótopos del hidrógeno para asignar la configuración de los productos de reacciones biológicas.

El etanol, que se vuelve quiral por la presencia de un deuterio (D o ^2H), es uno de los primeros ejemplos.



SOLUCIÓN

El átomo de carbono asimétrico es uno de los carbonos del anillo, como lo indica el asterisco de la siguiente estructura. Aunque hay dos grupos $-CH_2-$ unidos al carbono, son grupos $-CH_2-$ diferentes. Uno es un grupo $-CH_2-CO-$ y el otro es un grupo $-CH_2-CH=C$. A los grupos se les asignan prioridades, y éste resulta ser el enantiómero (*S*).



Consejo para resolver problemas

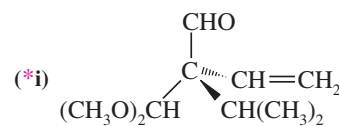
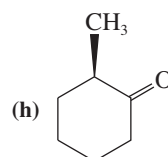
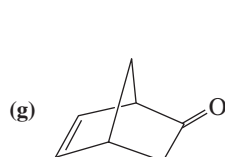
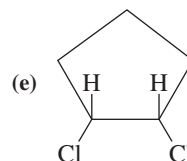
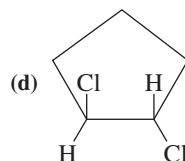
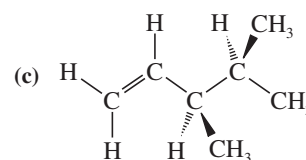
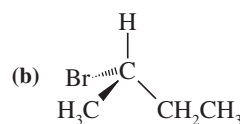
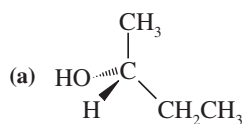
Si el átomo con la prioridad más baja (por lo general H) está orientado hacia usted, no necesita voltear la estructura; puede dejarla como está, con el H hacia usted, y aplique la regla *R/S* al revés.

Consejo para resolver problemas

Al intercambiar dos sustituyentes de un átomo de carbono asimétrico, se invierte su configuración (*R*) o (*S*). Si sólo hay un centro quiral en una molécula, invertir su configuración da como resultado el enantiómero.

PROBLEMA 5-6

Marque con un asterisco (*) los átomos de carbono asimétricos de los siguientes ejemplos y determine si tienen configuración (*R*) o (*S*).



PROBLEMA 5-7

En el problema 5-3 dibujó los enantiómeros de algunos compuestos quirales. Ahora regrese al problema y designe a cada átomo de carbono asimétrico como (*R*) o (*S*).

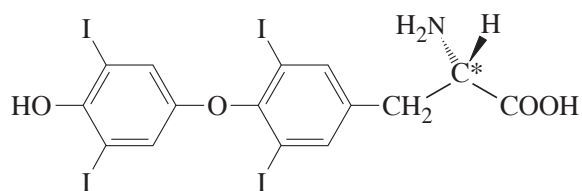
5-4

Actividad óptica

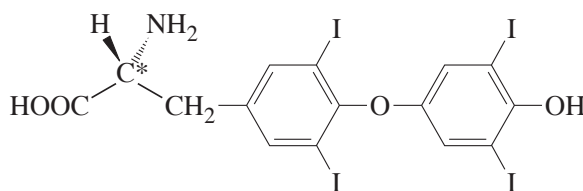
Las moléculas especulares tienen propiedades físicas casi idénticas. Compare las siguientes propiedades del (*R*)-2-bromobutano y el (*S*)-2-bromobutano.

	(<i>R</i>)-2-bromobutano	(<i>S</i>)-2-bromobutano
punto de ebullición (° C)	91.2	91.2
punto de fusión (° C)	-112	-112
índice de refracción	1.436	1.436
densidad	1.253	1.253

Las diferencias entre los enantiómeros son evidentes cuando interactúan con otras moléculas quirales, como las enzimas. Sin embargo, necesitamos un método sencillo para diferenciar los enantiómeros y medir su pureza en el laboratorio. La **polarimetría** es un método común que se utiliza para diferenciar enantiómeros, de acuerdo con su capacidad de girar en direcciones opuestas el plano de luz polarizada. Por ejemplo, abajo aparecen los dos enantiómeros de la hormona tiroidea. El enantiómero (*S*) tiene un efecto poderoso sobre la rapidez metabólica de las células del cuerpo. El enantiómero (*R*) no presenta actividad. En el laboratorio diferenciamos a los enantiómeros cuando vemos que el enantiómero activo gira hacia la izquierda el plano de la luz polarizada.



la hormona tiroidea (*S*) gira hacia la izquierda el plano de la luz polarizada



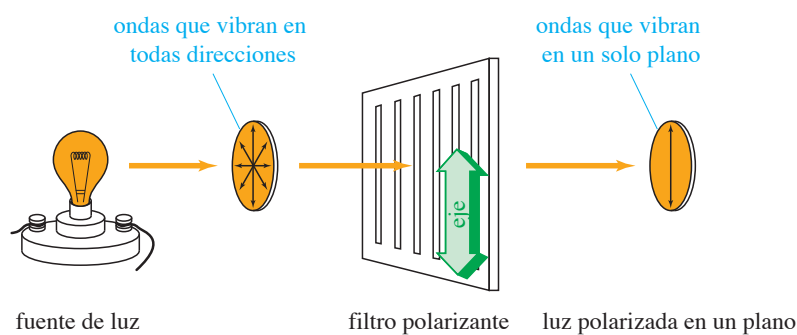
el enantiómero contrario (*R*) gira hacia la derecha el plano de la luz polarizada

5-4A Luz polarizada en un plano

Casi todo lo que vemos es luz no polarizada que vibra aleatoriamente en todas direcciones. La **luz polarizada en un plano** está formada por ondas que sólo vibran en un plano. Aunque existen otros tipos de “luz polarizada”, el término por lo general se refiere a la luz polarizada en un plano.

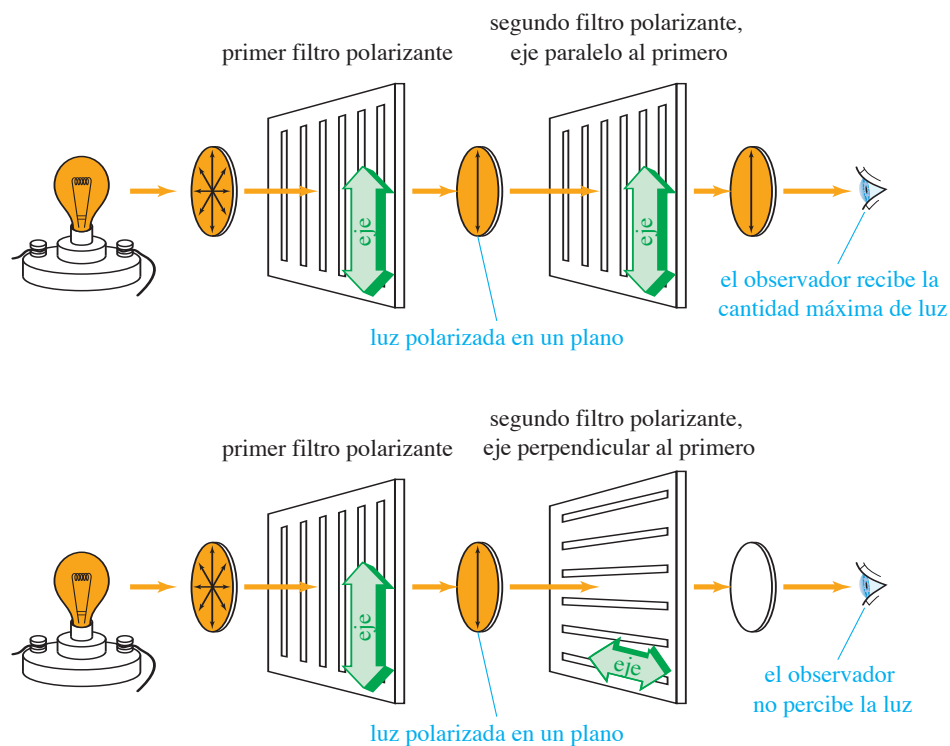
Cuando la luz no polarizada pasa a través de un filtro polarizante, las ondas de luz que vibran aleatoriamente son filtradas de tal manera que casi toda la luz que pasa vibra en una sola dirección (figura 5-10). La dirección de la vibración se conoce como *eje* del filtro. Los filtros polarizantes pueden ser cristales de calcita cuidadosamente cortados, o láminas de plástico especialmente tratadas. Los filtros plásticos se utilizan con frecuencia en los lentes de sol, debido a que el eje de los filtros puede posicionarse para evitar los reflejos.

Cuando la luz pasa por un primer filtro polarizante y luego por otro, la cantidad de luz resultante depende de la relación entre los ejes de los dos filtros (figura 5-11). Si los ejes de los



■ FIGURA 5-10

Función de un filtro polarizante. Las ondas de luz polarizada en un plano vibran principalmente en un solo plano.

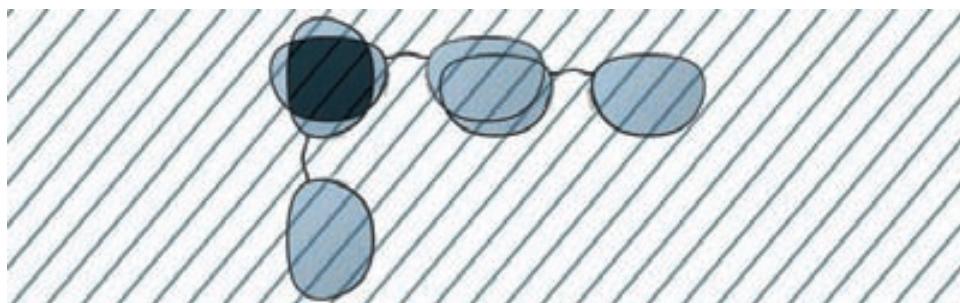


■ FIGURA 5-11

Polos cruzados. Cuando el eje de un segundo filtro polarizante es paralelo al primero, pasa la mayor cantidad de luz. Cuando los ejes de los filtros son perpendiculares (polos cruzados), no pasa la luz.

dos filtros están alineados (paralelos), entonces casi toda la luz que pasa por el primer filtro, también pasa por el segundo. Sin embargo, si los ejes de los filtros son perpendiculares (*polos cruzados*), toda la luz polarizada que surge del primer filtro es detenida por el segundo. En ángulos intermedios de giro, pasan cantidades intermedias de luz.

Puede demostrar este efecto si se pone un par de lentes de sol y al mismo tiempo observa una fuente de luz a través de otro par de lentes (figura 5-12). El segundo par parece transparente, si su eje está alineado con el par que trae puesto. Sin embargo, cuando gira 90° el segundo par de lentes, éstos se vuelven opacos, como si estuvieran cubiertos con tinta negra.



■ FIGURA 5-12

Uso de lentes de sol para demostrar los ejes de polarización paralelos y los polos cruzados. Cuando los pares de lentes están paralelos, pasa la cantidad máxima de luz. Cuando están perpendiculares, pasa muy poca.

5-4B Giro de la luz polarizada en un plano

Cuando la luz polarizada pasa a través de una disolución que contiene un compuesto quiral, dicho compuesto ocasiona que el plano de vibración gire. El giro del plano de la luz polarizada se conoce como **actividad óptica**, y se dice que las sustancias que giran el plano de la luz polarizada son **ópticamente activas**.

Antes de que se conociera la relación entre quiralidad y la actividad óptica, a los enantiómeros se les llamaba **isómeros ópticos**, ya que parecían idénticos, con la excepción de su actividad óptica opuesta. Sin embargo, el término se aplicaba libremente a más de un tipo de isomería entre los compuestos ópticamente activos, y este término ambiguo ha sido reemplazado por el término que los define con exactitud, *enantiómeros*.

Dos enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, excepto por la dirección en la que giran el plano de la luz polarizada.

Los compuestos enantioméricos giran el plano de la luz polarizada con la misma magnitud, pero en sentidos opuestos.

Si el enantiómero (*R*) gira el plano 30° en el sentido de las manecillas del reloj, el enantiómero (*S*) lo girará 30° en el sentido contrario. Si el enantiómero (*R*) gira el plano 5° en sentido contrario a las manecillas del reloj, el enantiómero (*S*) lo girará 5° en el sentido de las manecillas del reloj.

No podemos predecir el sentido específico en que [un enantiómero (*R*) o (*S*)] girará el plano de la luz polarizada.

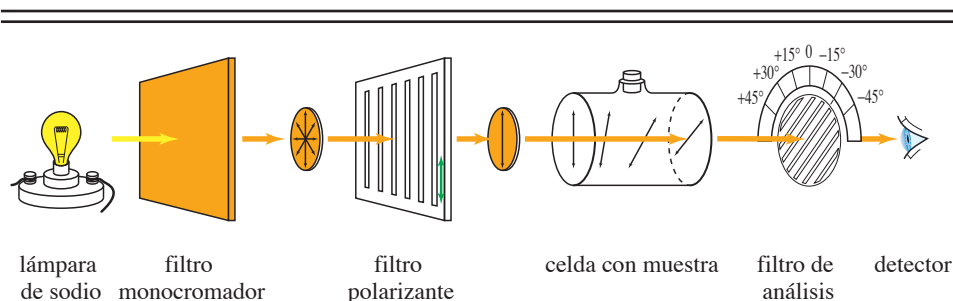
(*R*) y (*S*) sólo son simplemente nombres (descriptores), pero el sentido y la magnitud del giro son propiedades físicas que deben medirse.

Consejo para resolver problemas

No confunda el proceso de *nombrar* a una estructura como (*R*) o (*S*) con el proceso de *medir* n giro óptico. Sólo porque utilizamos los términos en *sentido de las manecillas del reloj* y *en sentido contrario a las manecillas del reloj* para nombrarlas como (*R*) y (*S*) no significa que la luz sigue nuestras reglas de nomenclatura.

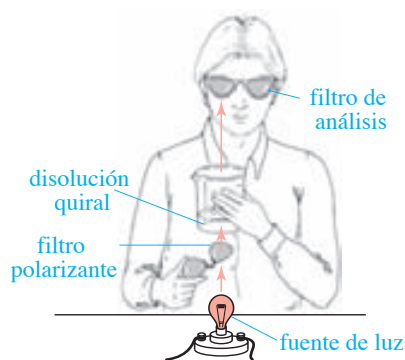
5-4C Polarimetría

Un **polarímetro** mide el giro del plano de la luz polarizada. Éste dispositivo consta de una celda tubular llena con una disolución de un material ópticamente activo y un sistema para pasar luz polarizada a través de la disolución, y para medir el giro de la luz que emerge (figura 5-13). Se filtra la luz proveniente de una lámpara de sodio de tal forma que sólo tenga una sola longitud de onda (un color), ya que la mayoría de los compuestos giran distintas longitudes de onda de luz, en diferentes cantidades. La longitud de onda de luz más utilizada para la polarimetría es una línea de emisión amarilla en el espectro del sodio, llamada *línea D del sodio*.



■ FIGURA 5-13

Diagrama esquemático de un polarímetro. La luz se origina en una fuente (por lo general una lámpara de sodio) y pasa a través de un filtro polarizante y una celda en la que se coloca la muestra disuelta. Una disolución ópticamente activa gira el plano de la luz polarizada. El filtro de análisis es otro filtro polarizante equipado con un transportador. Este filtro se gira hasta que se observa la cantidad máxima de luz, y se lee el giro en el transportador.



■ FIGURA 5-14

Aparato que utiliza un foco y dos pares de lentes polarizados para asemejar un polarímetro simple.

La luz monocromática (un color) de la fuente pasa a través de un filtro polarizante, luego a través de la celda que contiene una disolución del compuesto ópticamente activo. Después de pasar la celda, la luz polarizada se encuentra con otro filtro polarizante. Este filtro es móvil, con una escala que permite al operador leer el ángulo entre el eje del segundo filtro (de análisis) y el eje del primero (polarizante). El operador gira el filtro de análisis hasta que la cantidad máxima de luz se transmite, luego lee en el transportador el giro observado. Este giro se simboliza con α , la letra griega alfa.

Los compuestos que giran hacia la derecha (en el sentido de las manecillas del reloj) el plano de la luz polarizada se conocen como **dextrógiros**, por la palabra griega *dexios*, que significa “hacia la derecha”. Los compuestos que giran el plano hacia la izquierda (en sentido contrario de las manecillas del reloj) se conocen como **levógiros**, del latín *laevus*, que significa “hacia la izquierda”. Estos términos en ocasiones se abrevian mediante una letra minúscula *d* o *l*. De acuerdo con la notación IUPAC, el sentido del giro se especifica mediante el signo (+) o (–):

Los giros dextrógiros (en sentido de las manecillas del reloj) son (+) o (*d*).

Los giros levógiros (en sentido contrario a las manecillas del reloj) son (–) o (*l*).

Por ejemplo, el isómero del butan-2-ol que gira el plano de la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj se nombra como (+)-butan-2-ol o *d*-butan-2-ol. Su enantiómero, el (–)-butan-2-ol o *l*-butan-2-ol, gira el plano en sentido contrario a las manecillas del reloj, exactamente en la misma magnitud.

Puede apreciar el principio de la polarimetría si utiliza dos pares de lentes polarizados, un vaso de precipitados, y jarabe de maíz o una disolución salina. Póngase un par de lentes, mire hacia la luz, y sostenga el otro par de lentes arriba de la luz. Observe que casi toda la luz se transmite a través de los dos pares de lentes cuando sus ejes están paralelos, y muy poca luz logra pasar cuando los ejes están perpendiculares.

Vierta el jarabe en el vaso de precipitados y manténgalo por encima de los lentes de abajo para que la luz pase a través de ellos (el filtro polarizante), luego por el vaso (la muestra ópticamente activa) y después por el otro par de lentes (el filtro de análisis); vea la figura 5-14. De nuevo, revise los ángulos que arrojan las transmisiones de luz máxima y la mínima. ¿La disolución de jarabe es dextrógira o levógira?, ¿cuando giró el filtro notó la variación de color? Con esto puede ver por qué debe utilizarse sólo un color de luz para obtener resultados precisos.

5-4D Giro específico

El giro angular de la luz polarizada mediante un compuesto quiral es una propiedad física característica de ese compuesto, igual que el punto de ebullición o la densidad. El giro (α) observado en un polarímetro depende de la concentración de la disolución muestra y de la longitud de la celda, así como de la actividad óptica del compuesto. Por ejemplo, una disolución con el doble de concentración daría el doble del giro original. De igual manera, una celda de 20 cm arroja el doble del giro observado cuando se utiliza una concentración igual en una celda de 10 cm.

Para utilizar el giro de la luz polarizada como una propiedad característica de un compuesto, debemos estandarizar las condiciones de medición. Definimos el **giro específico** $[\alpha]$ de un compuesto como el giro obtenido a través de una celda de 10 cm (1 dm) y una concentración de 1 g/mL. Es posible utilizar longitudes de celdas y concentraciones diferentes, siempre y cuando el giro observado se divida entre la longitud de trayectoria de la celda (*l*) y la concentración (*c*).

$$[\alpha] = \frac{\alpha(\text{observada})}{c \cdot l}$$

donde

$\alpha(\text{observada})$ = giro observado en el polarímetro

c = concentración en gramos por mL

l = longitud de la celda muestra (longitud de trayectoria) en decímetros (dm)

PROBLEMA RESUELTO 5-4

Cuando uno de los enantiómeros del butan-2-ol se coloca en un polarímetro, el giro observado es de 4.05° en sentido contrario a las manecillas del reloj. La disolución se preparó diluyendo 6.00 g de butan-2-ol en un total de 40.0 mL, y luego se colocó en un celda del polarímetro de 200 mm para realizar las mediciones. Determine el giro específico de este enantiómero del butan-2-ol.

SOLUCIÓN

Debido a que es levógira, debe tratarse del $(-)$ -2-butanol. La concentración es de 6.00 g por 40.0 mL = 0.150 g/mL, y la longitud de trayectoria es 200 mm = 2.00 dm. El giro específico es

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{-4.05^\circ}{(0.150)(2.00)} = -13.5^\circ$$

Un giro depende de la longitud de onda de la luz utilizada y también de la temperatura, por lo que estos datos se proporcionan junto con el giro. En el problema resuelto 5-4, el “25” significa que la medición se hizo a 25°C , y la “D” significa que la luz utilizada fue la línea D del espectro de sodio.

Sin siquiera medirla, podemos predecir que el giro específico del otro enantiómero del 2-butanol será

$$[\alpha]_D^{25} = +13.5^\circ$$

donde el (+) se refiere al sentido del giro a favor de las manecillas del reloj. Este enantiómero se llamaría (+)-butan-2-ol. Podríamos referirnos a este par de enantiómeros como (+)-butan-2-ol y (–)-butan-2-ol o como (*R*)-butan-2-ol y (*S*)-butan-2-ol.

¿Esto significa que el (*R*)-butan-2-ol es el isómero dextrógiro, debido a que su nombre tiene la notación (*R*), y que el (*S*)-butan-2-ol es el levógiro porque tiene la notación (*S*)? Por supuesto que no! El giro de un compuesto, (+) o (–), es algo que medimos en el polarímetro, de acuerdo con la interacción de la molécula con la luz. La nomenclatura (*R*) y (*S*) es nuestra propia manera de describir la disposición de los átomos en el espacio.

En el laboratorio podemos medir un giro y ver si una sustancia en particular es (+) o (–). En el papel podemos determinar si un dibujo en especial es (*R*) o (*S*). Pero es difícil predecir si una estructura a la que llamamos (*R*) girará la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj o en sentido opuesto. De igual forma es difícil predecir si una sustancia dextrógira tiene una configuración (*R*) o (*S*).

PROBLEMA 5-8

Una disolución de 2.0 g de (+)-gliceraldehído, $\text{HOCH}_2\text{—CHOH—CHO}$, en 10.0 mL de agua se colocó en una celda de 100 mm. Utilizando la línea D del sodio, a 25°C se observó un giro de $+1.74^\circ$. Determine el giro específico del (+)-gliceraldehído.

PROBLEMA 5-9

Una disolución de 2.0 g de (–)-epinefrina (vea la figura 5-15) disuelta en 10.0 mL de HCl diluido acuoso se colocó en un polarímetro de 20 cm. Utilizando la línea D del sodio, se observó que el giro es de -5.1° a 25°C . Determine el giro específico de la epinefrina.

PROBLEMA 5-10

Una muestra quiral da un giro cercano a los 180° . ¿Cómo se puede saber si este giro es $+180^\circ$ o -180° ?

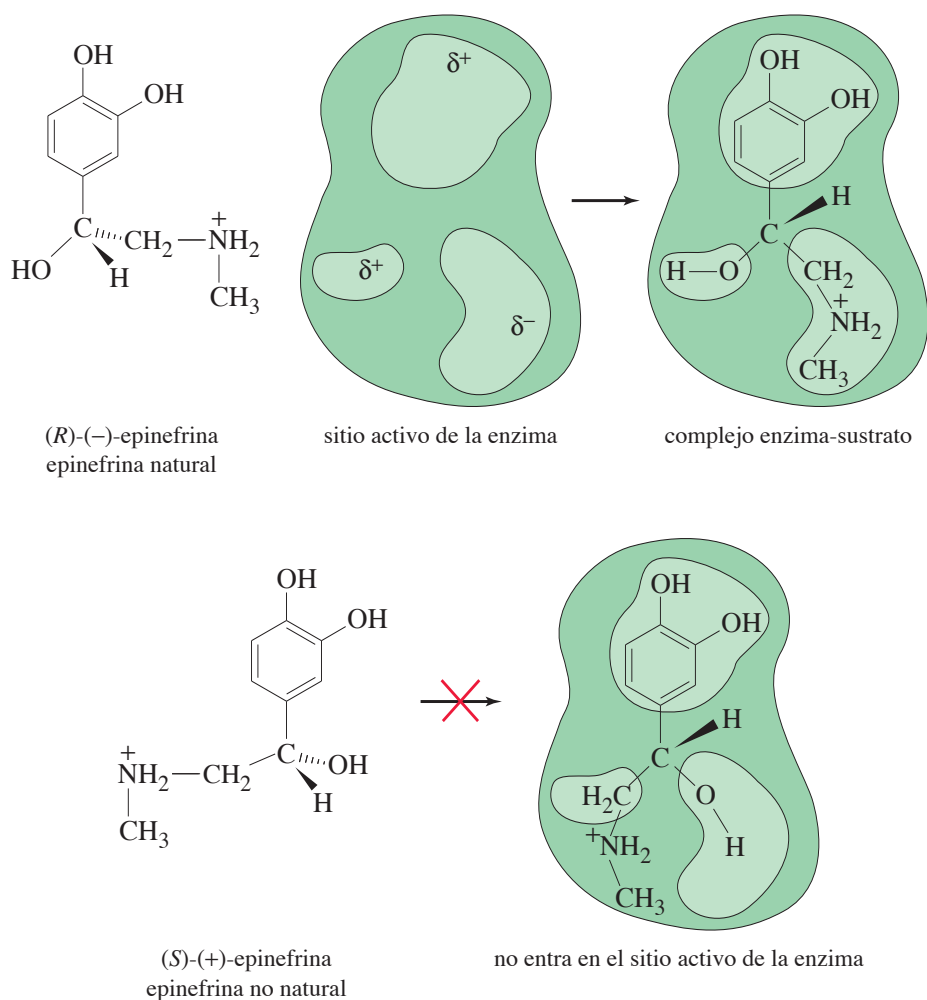
5-5

Discriminación biológica de enantiómeros

Si la dirección del giro de la luz polarizada fuera la única diferencia entre los enantiómeros, uno podría preguntarse si la diferencia es importante. Los sistemas biológicos de manera común diferencian enantiómeros, y dos enantiómeros podrían tener propiedades biológicas completamente distintas. De hecho, cualquier **detector quiral** puede diferenciar enantiómeros, y un polarímetro es sólo un ejemplo. Otro ejemplo es su mano; si necesita separar los guantes de una caja en guantes de mano derecha y de mano izquierda, podría diferenciarlos si prueba cuáles le quedan en su mano derecha.

Las enzimas de los sistemas vivos son quirales, y son capaces de diferenciar enantiómeros. Por lo general sólo un enantiómero de un par entra de manera adecuada en el sitio quiral activo de una enzima. Por ejemplo, la forma levógira de la epinefrina es una de las principales hormonas que secreta la médula suprarrenal. Cuando a un paciente se le administra epinefrina sintética, la forma $(-)$ tiene el mismo efecto estimulante que la hormona natural. La forma $(+)$ carece de este efecto y es ligeramente tóxica. La figura 5-15 muestra una imagen simplificada de cómo sólo el enantiómero $(-)$ entra en el sitio activo de la enzima.

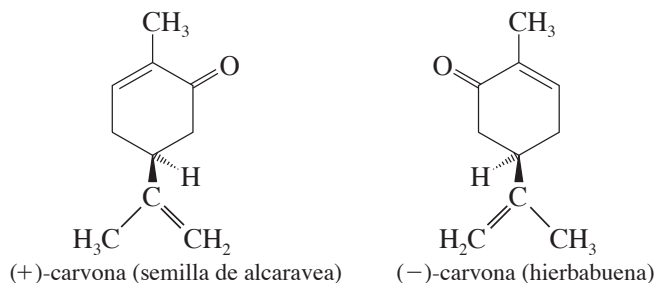
Los sistemas biológicos son capaces de diferenciar los enantiómeros de muchos compuestos quirales distintos. En general sólo uno de los enantiómeros produce el efecto característico; el otro produce un efecto diferente o no produce efecto alguno. Incluso su nariz es capaz de diferenciar algunos enantiómeros. Por ejemplo, la $(-)$ -carvona es la fragancia asociada con el aceite de hierbabuena (menta verde); la $(+)$ -carvona tiene el olor penetrante de las semillas



■ FIGURA 5-15

Reconocimiento quiral de la epinefrina, realizado por una enzima. Sólo el enantiómero levógiro entra en el sitio activo de la enzima.

de alcaravea. Por lo tanto, los sitios receptores del sentido del olfato deben ser quirales, como los sitios activos de la mayoría de las enzimas. En general, los enantiómeros no interactúan de manera idéntica con otras moléculas quirales, tengan o no un origen biológico.



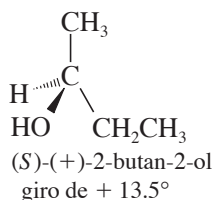
Las enzimas pueden existir como dos enantiómeros, aunque sólo uno de ellos se encuentra en la naturaleza. En 1992, Stephen Kent y sus colaboradores dieron a conocer la síntesis de los dos enantiómeros de una enzima que divide los sustratos peptídicos, y demostraron por primera vez que cada enzima actúa únicamente sobre el sustrato peptídico enantiomérico correspondiente.

PROBLEMA 5-11

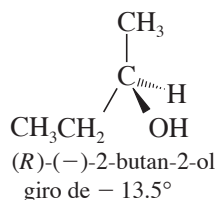
Si tuviera los dos enantiómeros de la carvona en botellas no etiquetadas, ¿podría utilizar únicamente su nariz y un polarímetro para determinar

- si es el enantiómero (+) o el (-) el que huele a hierbabuena?
- si es el enantiómero (*R*) o el (*S*) el que huele a hierbabuena?
- Con la información proporcionada en los dibujos de arriba, ¿qué más puede añadir a las respuestas de los incisos a y b?

Si se dispone de una mezcla con cantidades iguales de (+)-butan-2-ol y (-)-butan-2-ol. El isómero (+) giraría la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj con un giro específico de $+13.5^\circ$ y el isómero (-) la giraría exactamente en la misma magnitud pero en el sentido opuesto. Observaríamos un giro de cero, como si el butan-2-ol fuera aquiral. Una disolución con cantidades iguales de dos enantiómeros, tal que la mezcla es ópticamente inactiva, se conoce como **mezcla racémica**. Algunas veces a este tipo de mezclas se les conoce como **racematos**, **par**($\pm$), o **par** (*d,l*). Una mezcla racémica se denota colocando ($\pm$) o (*d,l*) antes del nombre del compuesto. Por ejemplo, el butan-2-ol racémico se denota como “($\pm$)-butan-2-ol” o “(*d,l*)-butan-2-ol.



y

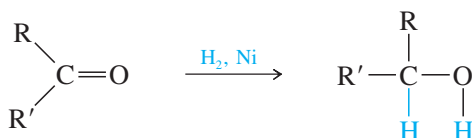


Una mezcla racémica contiene cantidades iguales de los dos enantiómeros.

Tal vez piense que una mezcla racémica es inusual, ya que necesita cantidades exactamente iguales de los dos enantiómeros. Sin embargo, éste no es el caso. Muchas reacciones generan productos racémicos, en especial cuando una molécula aquiral se convierte en una molécula quiral.

Una reacción que utiliza reactivos ópticamente inactivos y catalizadores no puede generar un producto que sea ópticamente activo. Cualquier producto quiral debe producirse como una mezcla racémica.

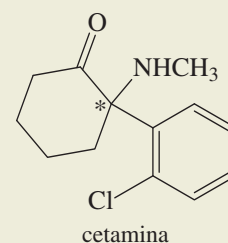
Por ejemplo, el hidrógeno se une al enlace doble $C=O$ de una cetona para producir un alcohol.



5-6

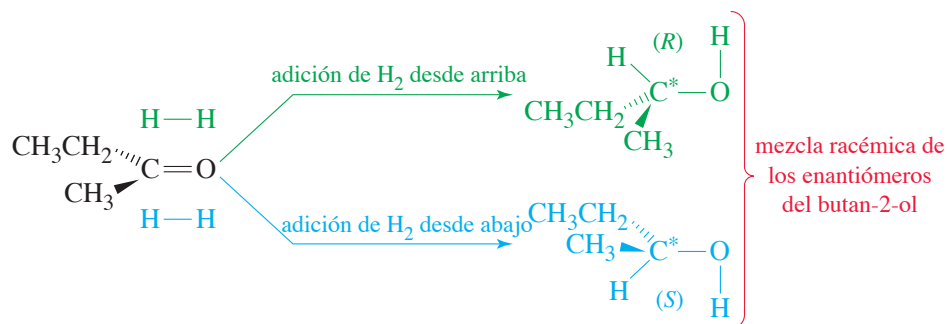
Mezclas racémicas

Muchos fármacos que en la actualidad se encuentran en el mercado son mezclas racémicas. Por ejemplo, la cetamina es un agente anestésico potente, pero su uso está restringido porque es un alucinógeno (lo que lo hace una droga de adicción, muy conocida como “K”). El isómero (*S*) es el responsable de los efectos analgésicos, y el isómero (*R*) de los efectos alucinógenos.



■ FIGURA 5-16

La hidrogenación de la butan-2-ona produce el butan-2-ol racémico. El hidrógeno se une a cualquiera de las caras del enlace doble. La adición de H_2 a una de las caras genera el producto (*R*), mientras que la adición a la otra cara genera el producto (*S*).



Debido a que el grupo carbonilo es plano, una cetona simple como la butan-2-ona es aquiral. La hidrogenación de la butan-2-ona genera el butan-2-ol, una molécula quiral (figura 5-16). Esta reacción involucra la adición de átomos de hidrógeno a los átomos de carbono y oxígeno del $C=O$. Si los átomos de hidrógeno se adicionan a una de las caras del enlace doble, se genera el enantiómero (*S*). La adición de hidrógeno a la otra cara genera el enantiómero (*R*). La probabilidad de que el hidrógeno se una a una u otra cara del enlace doble es exactamente la misma, y se forman cantidades iguales de los enantiómeros (*R*) y (*S*).

Por supuesto, tiene sentido que los reactivos ópticamente inactivos y catalizadores no puedan formar productos ópticamente activos. Si las materias primas y los reactivos son ópticamente inactivos, no hay razón para que un producto dextrógiro sea favorecido por encima del levógiro, o viceversa. El producto (+) y el producto (−) son favorecidos de igual manera, y se forman en cantidades iguales: una mezcla racémica.

5-7

Exceso enantiomérico y pureza óptica

Algunas veces tratamos con mezclas que no son ópticamente puras (sólo un enantiómero) ni racémicas (cantidades iguales de dos enantiómeros). En estos casos, especificamos la **pureza óptica (p.o.)** de la mezcla. La pureza óptica de una mezcla se define como la proporción de su giro con respecto al giro de un enantiómero puro. Por ejemplo, si tenemos un poco de butan-2-ol [principalmente del (+)] con un giro específico de $+9.72^\circ$, comparamos este giro con el giro de $+13.5^\circ$ del enantiómero puro (+).

$$\text{p.o.} = \frac{\text{giro observado}}{\text{giro del enantiómero puro}} \times 100\% = \frac{9.72^\circ}{13.5^\circ} \times 100\% = 72.0\%$$

El **exceso enantiomérico (e.e.)** es un método similar para expresar las cantidades relativas de los enantiómeros en una mezcla. Para calcular el exceso enantiomérico de una mezcla, calculamos el *exceso* del enantiómero predominante como un porcentaje de toda la mezcla. En el caso de un compuesto químicamente puro, el cálculo del exceso enantiomérico por lo general arroja el mismo resultado que el del cálculo de la pureza óptica, y con frecuencia utilizamos ambos términos indistintamente. De forma algebraica lo expresamos con la siguiente fórmula:

$$\text{p.o.} = \text{e.e.} = \frac{|d - l|}{d + l} \times 100\% = \frac{(\text{exceso de uno sobre el otro})}{(\text{mezcla completa})} \times 100\%$$

Las unidades se cancelan durante el cálculo del e.e. o de la p.o., por lo que estas fórmulas pueden utilizarse si las cantidades de los enantiómeros están expresadas en concentraciones, gramos o porcentajes. En el caso de la mezcla de 2-butanol que acabamos de describir, la pureza óptica del 72 por ciento implica que $d - l = 72$ por ciento, y sabemos que $d + l = 100$ por ciento. Si sumamos las ecuaciones obtenemos, $2d = 172$ por ciento. Concluimos que la mezcla contiene 86 por ciento del enantiómero *d* o (+) y 14 por ciento del enantiómero *l* o (−).

PROBLEMA RESUELTO 5-5

Calcule el e.e. y el giro específico de una mezcla que contiene 6.0 g de (+)-butan-2-ol y 4.0 g de (−)-butan-2-ol.

SOLUCIÓN

En esta mezcla hay 2.0 g en exceso del isómero (+) y un total de 10.0 g, lo que implica un e.e. de 20 por ciento. Podemos imaginar esta mezcla como 80 por ciento racémica [4.0 g(+) y 4.0 g(-)] y 20 por ciento de (+) puro.

$$\text{p.o.} = \text{e.e.} = \frac{|6.0 - 4.0|}{6.0 + 4.0} = \frac{2.0}{10.0} = 20\%$$

El giro específico del (+)-butan-2-ol enantioméricamente puro es +13.5°. El giro de esta mezcla es

$$\begin{aligned}\text{giro observado} &= (\text{giro del enantiómero puro}) \times (\text{p.o.}) \\ &= (+13.5^\circ) \times (20\%) = +2.7^\circ\end{aligned}$$

En fechas recientes se han puesto a disposición del público diversos fármacos como enantiómeros activos puros. Por ejemplo, el Nexium® (para el control del reflujo gástrico) contiene sólo el enantiómero activo de la mezcla racémica del Prilosec®.

PROBLEMA 5-12

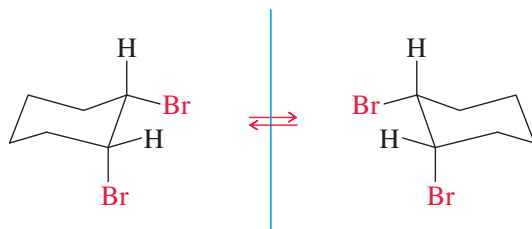
Cuando el (*R*)-2-bromobutano ópticamente puro se calienta con agua, el producto resultante es el butan-2-ol. La reacción forma el doble de (*S*)-butan-2-ol que de (*R*)-butan-2-ol. Calcule el e.e. y el giro específico esperada para el producto.

PROBLEMA 5-13

Un químico descubre que la adición de (+)-epinefrina durante la reducción catalítica de la butan-2-ona (figura 5-16) genera un producto que presenta una actividad óptica ligera, y un giro específico de +0.45°. Calcule los porcentajes del (+)-butan-2-ol y (-)-butan-2-ol que se forman en esta reacción.

Veamos si el *cis*-1,2-dibromociclohexano es quiral. Si no supiéramos sobre conformaciones de silla, podríamos dibujar un anillo ciclohexano plano. Con un anillo plano, la molécula tiene un plano de simetría especular interno (σ), y es aquiral.

Sin embargo, sabemos que el anillo se pliega para tomar una conformación de silla, con un átomo de bromo axial y uno ecuatorial. Abajo aparecen una conformación de silla del *cis*-1,2-dibromociclohexano y su imagen especular. Estas dos estructuras especulares no son superponibles. Usted puede ver la diferencia con más facilidad si construye un modelo de estas dos conformaciones.



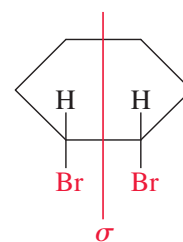
¿Esto significa que el *cis*-1,2-dibromociclohexano es quiral? No, no lo es, ya que la interconversión silla-silla es rápida a temperatura ambiente. Si tuviéramos una botella sólo con la conformación de la izquierda, las moléculas experimentarían rápidamente interconversiones silla-silla. Debido a que las dos conformaciones especulares se interconvierten y tienen energías idénticas, cualquier muestra de *cis*-1,2-dibromociclohexano debe contener cantidades iguales de las dos imágenes especulares. Del mismo modo, la mayoría de los compuestos aquirales pueden existir en conformaciones quirales transitorias que están en equilibrio con sus conformaciones especulares.

Una molécula no puede ser ópticamente activa si sus conformaciones quirales están en equilibrio con sus imágenes especulares. A este tipo de moléculas las consideramos aquirales.

El *cis*-1,2-dibromociclohexano aparentemente existe como mezcla racémica, pero con una diferencia importante: es imposible crear una muestra ópticamente activa del *cis*-1,2-dibromociclohexano. La molécula es incapaz de mostrar actividad óptica. Podríamos haber predicho el resultado correcto, imaginando que el anillo de ciclohexano es plano.

5-8

Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles

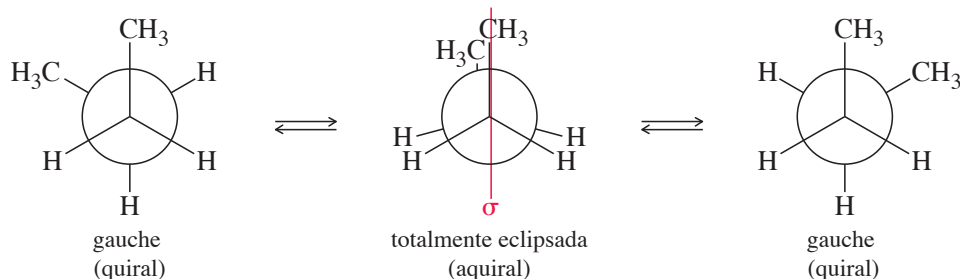


Este hallazgo da pie a un principio general que podemos utilizar con sistemas conformacionalmente móviles:

Para determinar si una molécula conformacionalmente móvil puede ser ópticamente activa, considere su conformación más simétrica.

Un planteamiento alternativo de esta regla es que una molécula no puede ser ópticamente activa si está en equilibrio con una estructura (o una conformación) que es aquiral. Los compuestos inherentemente quirales NO tienen conformaciones aquirales posibles. Debido a que los conformeros sólo difieren en los giros alrededor de enlaces sencillos, por lo general están en equilibrio a temperatura ambiente. Podemos considerar a los anillos de ciclohexano como si fueran planos (la conformación más simétrica), y debemos considerar compuestos de cadena lineal en sus conformaciones más simétricas (con frecuencia una conformación eclipsada).

Los compuestos orgánicos existen como conformaciones quirales que se interconvierten rápidamente. Incluso el etano es quiral en sus conformaciones alternadas. Sin embargo, cuando hablamos de quiralidad, intentamos enfocarnos en las propiedades observables y persistentes, en lugar de hacerlo en las conformaciones transitorias. Por ejemplo, el butano existe en conformaciones gauche que son quirales, pero se interconvierten muy rápido. Están en equilibrio con la conformación totalmente eclipsada, la cual es simétrica, lo que implica que el butano debe ser aquiral.



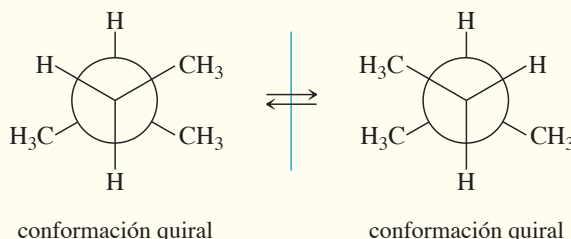
PROBLEMA RESUELTO 5-6

Dibuje cada compuesto en sus conformaciones más estables. Luego dibújelos en su conformación más simétrica y determine si es capaz de presentar actividad óptica.

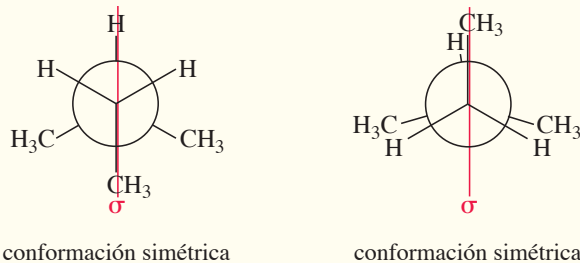
(a) 2-metilbutano

SOLUCIÓN

La conformación más estable del 2-metilbutano son dos conformaciones especulares. Estas conformaciones no son superponibles, pero pueden interconvertirse al girar alrededor del enlace central. Entonces, no son enantiómeros.



El 2-metilbutano tiene dos conformaciones simétricas: cualquiera de ellas es suficiente para mostrar que el 2-metilbutano es aquiral.



Consejo

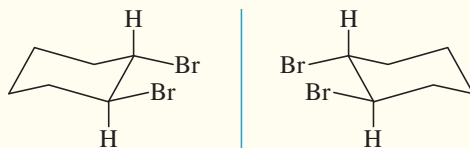
para resolver
problemas

Un compuesto quiral no tiene conformaciones simétricas (aquirales), y ninguna de sus conformaciones puede interconvertirse con sus imágenes especulares.

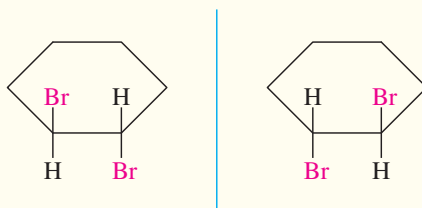
Un compuesto aquiral puede (y por lo general lo hace) girar a través de conformaciones quirales, pero las conformaciones quirales pueden interconvertirse con sus imágenes especulares.

(b) *trans*-1,2-dibromociclohexano**SOLUCIÓN**

Podemos dibujar dos imágenes especulares no superponibles de las conformaciones de silla más estables del *trans*-1,2-dibromociclohexano con ambos bromos en posiciones ecuatoriales. Sin embargo, estas estructuras no pueden interconvertirse mediante pliegues del anillo y otros giros alrededor de enlaces; son isómeros especulares, es decir, enantiómeros.



La quiralidad de esta molécula es más evidente cuando se dibuja en su conformación más simétrica. Al dibujarlas planas, las dos estructuras especulares del *trans*-1,2-dibromociclohexano siguen siendo no superponibles. Este compuesto es inherentemente quiral, y ningún cambio conformacional puede interconvertir ambos enantiómeros.

**Consejo** *para resolver problemas*

Considere la conformación accesible más simétrica. También puede considerar la conformación más estable y ver si ésta puede interconvertirse con su imagen especular.

PROBLEMA 5-14

- Construya un modelo para cada compuesto, dibújelo en su conformación más simétrica y determine si es capaz de mostrar actividad óptica.

(a) 1-bromo-1-cloroetano	(b) 1-bromo-2-cloroetano
(c) 1,2-dicloropropano	(d) <i>cis</i> -1,3-dibromociclohexano
(e) <i>trans</i> -1,3-dibromociclohexano	(f) <i>trans</i> -1,4-dibromociclohexano
- Marque con un asterisco (*) todos los carbonos asimétricos, indique si son (*R*) o (*S*), y compare el resultado del punto (1) con la predicción que haría basándose en los carbonos asimétricos.

La mayoría de los compuestos orgánicos quirales tienen al menos un átomo de carbono asimétrico. Algunos son quirales porque tienen otro átomo asimétrico, como el fósforo, azufre o nitrógeno, que sirve como un centro quiral. Algunos compuestos son quirales aun cuando no tienen átomos asimétricos en absoluto. En estos tipos de compuestos, las características especiales de las moléculas dan lugar a la quiralidad en la estructura.

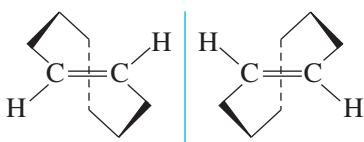
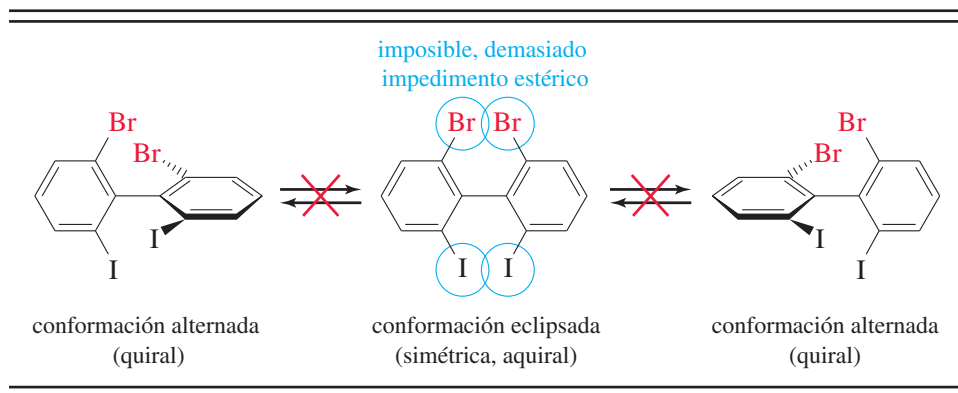
5-9**Compuestos quirales sin átomos asimétricos****5-9A** Enantiomería conformacional

Algunas moléculas son tan voluminosas o están tan tensionadas que no pueden pasar fácilmente de la conformación quiral a la conformación especular. No pueden lograr la conformación más simétrica porque tienen demasiado impedimento estérico o tensión anular. Debido a que estas moléculas están “ancladas” en una conformación, debemos evaluar la conformación individual que está anclada para determinar si la molécula es quiral.

La figura 5-17 muestra tres conformaciones de un derivado del bifenilo que tiene demasiado impedimento estérico. El dibujo central muestra a la molécula en su conformación más simétrica. Esta conformación es plana y tiene un plano de simetría especular. Si la molécula pudiera lograr esta conformación, o incluso pasar por ella por un instante, no sería ópticamente activa. Sin embargo, esta conformación plana tiene demasiada energía, ya que los átomos de yodo y bromo son demasiado grandes para forzarlos a estar cerca. La molécula está en una *conformación anclada*. Sólo puede existir en una de las dos conformaciones alternadas que

■ FIGURA 5-17

Tres conformaciones de un bifenilo. Este bifenilo no puede pasar a su conformación asimétrica porque los átomos de yodo y bromo están muy amontonados. La molécula está “anclada” en una de las dos conformaciones alternadas quirales.



■ FIGURA 5-18

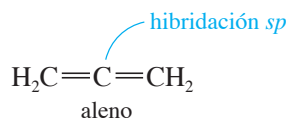
Enantiomería conformacional. El *trans*-cicloocteno está tensionado, y es incapaz de lograr una conformación simétrica plana. Está anclado en una de estas dos conformaciones enantioméricas.

aparecen a la izquierda y a la derecha. Estas conformaciones son imágenes especulares no superponibles y no se interconvierten; son enantiómeros y pueden ser separados y aislados. Cada uno es ópticamente activo y tienen giros específicos con la misma magnitud pero opuestas.

Incluso una molécula sencilla que presente tensión puede mostrar enantiomería conformacional. El *trans*-cicloocteno es el *trans*-cicloalqueno estable más pequeño, y está tensionado. Si el *trans*-cicloocteno existiera como un anillo plano, aunque fuera por un instante, no podría ser quiral. Sin embargo, si usted construye un modelo molecular del *trans*-cicloocteno, verá que no puede existir como un anillo plano. Su anillo está plegado y tiene la estructura tridimensional que aparece en la figura 5-18. La imagen especular de esta estructura es diferente, y el *trans*-cicloocteno es una molécula quiral. De hecho, los enantiómeros del *trans*-cicloocteno han sido separados y caracterizados, y son ópticamente activos.

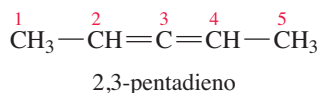
5-9B Alenos

Los **alenos** son compuestos que contienen la unidad $C=C=C$, con dos enlaces dobles $C=C$ que se juntan en un solo átomo de carbono. El compuesto padre, el propadieno, tiene el nombre común *aleno*.



En los alenos, el átomo de carbono central tiene una hibridación sp y es lineal (sección 2-4), y los dos átomos de carbono externos tienen una hibridación sp^2 y son trigonales. Podríamos imaginar que la molécula completa se encuentra en un plano, pero esto no es correcto. El carbono central con hibridación sp debe utilizar orbitales p diferentes para formar los enlaces π con los dos átomos de carbono externos. Los dos orbitales p sin hibridar del átomo de carbono con hibridación sp son perpendiculares, por lo que los dos enlaces π también deben ser perpendiculares. La figura 5-19 muestra los enlaces y la estructura tridimensional del aleno. El aleno es aquiral. Si construye un modelo de su imagen especular, descubrirá que es idéntica a la molécula original. Sin embargo, si adicionamos algunos sustituyentes al aleno, la molécula puede ser quiral.

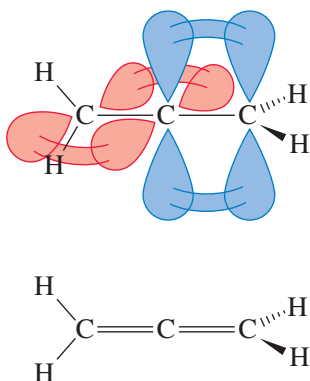
Construya un modelo del siguiente compuesto:

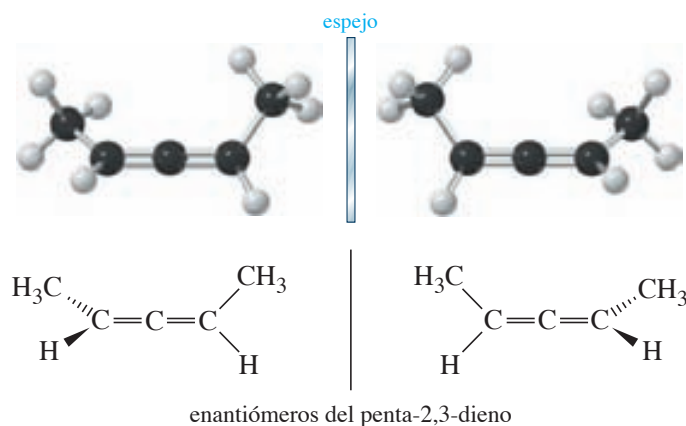


El átomo de carbono 3 es el átomo de carbono con hibridación sp tipo aleno. Los carbonos 2 y 4 tienen hibridación sp^2 y son planos, pero sus planos son perpendiculares entre sí. Ninguno de los átomos de carbono está unido a cuatro átomos diferentes, por lo que no hay un átomo de carbono asimétrico. Sin embargo, el penta-2,3-dieno es quiral, como puede ver en sus modelos y en las siguientes ilustraciones de los enantiómeros.

■ FIGURA 5-19

Estructura del aleno. Los dos extremos de la molécula del aleno son perpendiculares.

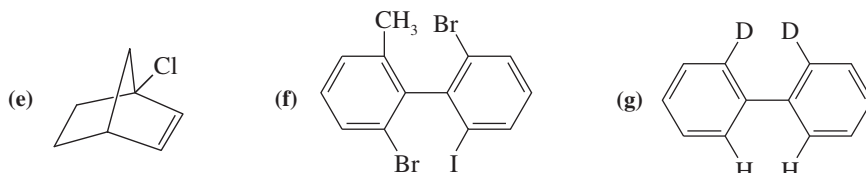




PROBLEMA 5-15

Dibuje las representaciones tridimensionales de los siguientes compuestos. ¿Cuáles tienen átomos de carbono asimétricos?, ¿cuáles tienen carbonos no asimétricos pero de todos modos son quirales? Utilice sus modelos para los incisos (a) a (d) y para los que le parezcan poco claros.

- (a) 1,3-dicloropropadieno (b) 1-clorobuta-1,2-dieno
(c) 1-cloro-3-metilbuta-1,2-dieno (d) 1-clorobuta-1,3-dieno



Consejo *para resolver problemas*

Los *dienos* son compuestos con dos enlaces dobles. En el nombre, a cada enlace doble se le da el número más bajo de sus dos átomos de carbono. Los *alenos* son dienos con los dos enlaces dobles juntos, unidos en un átomo de carbono. Un aleno es quiral si cada extremo tiene dos sustituyentes distintos.

Hemos estado utilizando líneas punteadas y cuñas para indicar la perspectiva cuando representamos la estereoquímica de los átomos de carbono asimétricos. Al dibujar moléculas con varios carbonos asimétricos, los dibujos en perspectiva se vuelven engorrosos y se llevan mucho tiempo. Además, los dibujos complicados dificultan ver las similitudes y diferencias en los grupos de estereoisómeros.

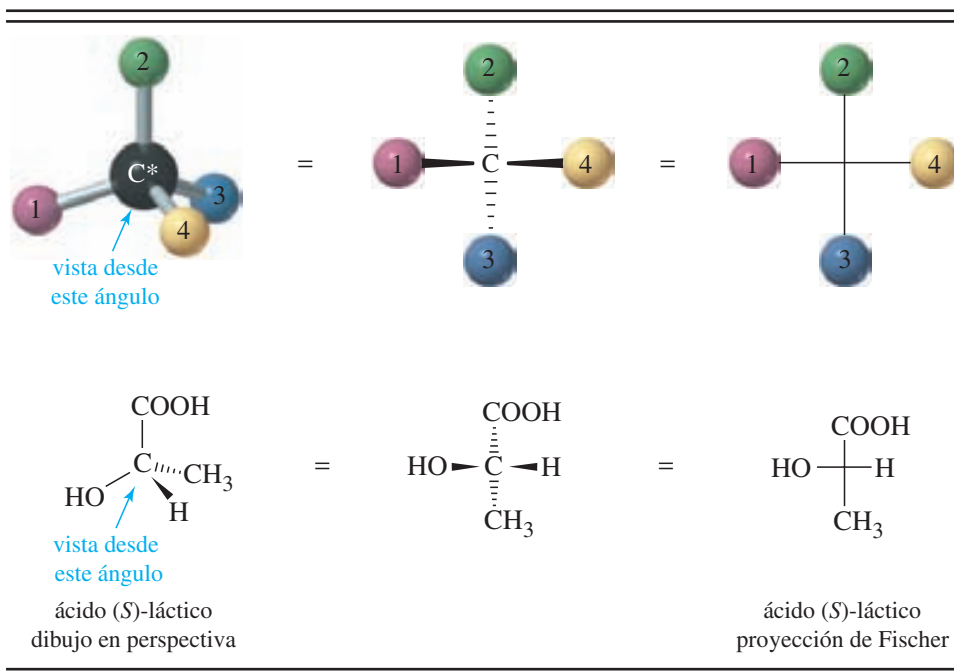
A finales del siglo xx, Emil Fischer estudió la estereoquímica de los azúcares (capítulo 23), los cuales pueden llegar a tener hasta siete átomos de carbono asimétricos. Dibujar estas estructuras en perspectiva hubiera sido difícil, y distinguir las diferencias estereoquímicas mínimas en los dibujos habría sido casi imposible. Fischer desarrolló una forma simbólica de dibujar átomos de carbono asimétricos, lo que le permitió dibujarlos rápidamente. La **proyección de Fischer** también facilita la comparación de estereoisómeros, ya que los mantiene en su conformación más simétrica y enfatiza cualquier diferencia estereoquímica.

5-10

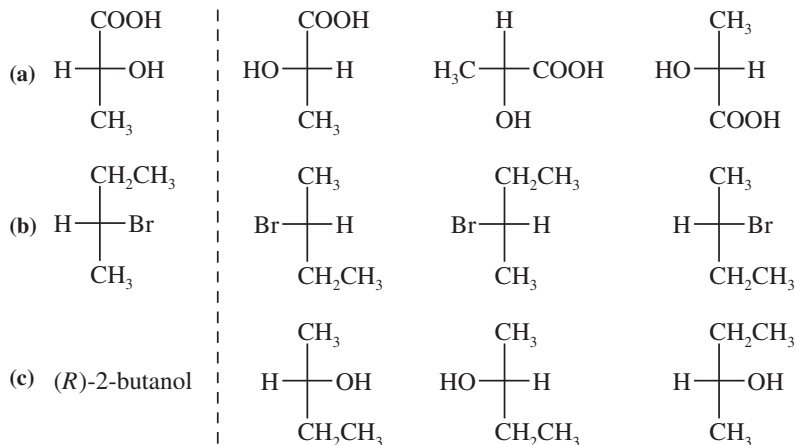
Proyecciones de Fischer

5-10A

La proyección de Fischer se parece a una cruz, con el carbono asimétrico (generalmente no se dibuja) en el punto donde las líneas se cruzan. Las líneas horizontales son cuñas, es decir, enlaces que se proyectan hacia el observador. Las líneas verticales se proyectan alejándose de éste, como líneas punteadas. La figura 5-20 muestra la perspectiva involucrada en una proyección de Fischer. El dibujo central, el que tiene los enlaces horizontales en forma de cuña y que parece una corbata de moño, ilustra por qué a esta proyección algunas veces se le llama la “convención de la corbata de moño”. El problema 5-16 debe ayudarle a visualizar cómo se utiliza la proyección de Fischer.

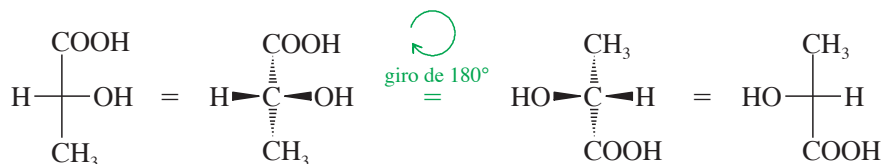
**PROBLEMA 5-16**

Perspectiva de una proyección de Fischer. Este tipo de proyecciones utilizan una cruz para representar un átomo de carbono asimétrico. Las líneas horizontales se proyectan hacia el observador, y las verticales se proyectan alejándose de éste.



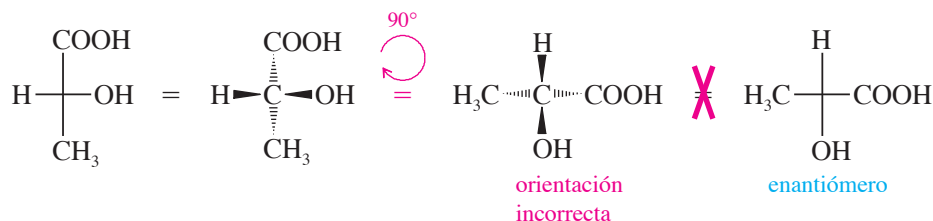
Al resolver el problema 5-16 habrá notado que las proyecciones de Fischer que difieren por un giro de 180° son iguales. Cuando giramos 180° una proyección de Fischer, los enlaces verticales (líneas punteadas) siguen siendo verticales, y las líneas horizontales (las cuñas) siguen siendo horizontales. La convención “líneas horizontales hacia delante, líneas verticales hacia atrás” se mantiene.

El giro de 180° está permitido.



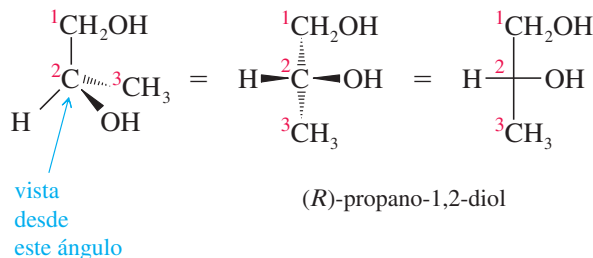
Por otra parte, si giramos 90° una proyección de Fischer, podríamos cambiar la configuración y se confundiría al observador. La proyección original tiene los grupos verticales hacia atrás y los grupos horizontales hacia delante. Cuando giramos 90° la proyección, los enlaces verticales se vuelven horizontales y los enlaces horizontales se vuelven verticales. El observador asume que los enlaces horizontales van hacia delante y los verticales hacia atrás. El observador ve una molécula diferente (de hecho, el enantiómero de la molécula original).

Un giro de 90° NO está permitido.



Para comparar proyecciones de Fischer, no podemos girarlas 90° y no podemos voltearlas. Cualquiera de estas operaciones arroja una representación incorrecta de la molécula. La proyección de Fischer debe mantenerse en el plano del papel, y sólo puede girarse 180° .

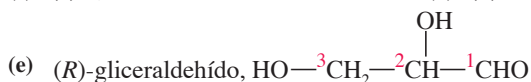
La última regla para dibujar proyecciones de Fischer nos ayuda a asegurarnos de no girar 90° el dibujo. Esta regla dicta que la cadena de carbonos debe dibujarse a lo largo de la línea vertical de la proyección de Fischer, por lo general con la numeración IUPAC de arriba hacia abajo. En la mayoría de los casos, esta numeración coloca hasta arriba al sustituyente que tenga el carbono más oxidado. Por ejemplo, para representar al (*R*)-propano-1,2-diol con una proyección de Fischer, debemos acomodar los tres átomos de carbono a lo largo de la vertical. El C1 se coloca hasta arriba y el C3 hasta abajo.



PROBLEMA 5-17

Dibuje una proyección de Fischer para cada compuesto. Recuerde que la cruz representa un átomo de carbono asimétrico, y que la cadena de carbonos debe estar a lo largo de la vertical con la numeración IUPAC de arriba hacia abajo.

- (a) (*S*)-propano-1,2-diol (b) (*R*)-2-bromobutan-1-ol
(c) (*S*)-1,2-dibromobutano (d) (*R*)-butan-2-ol

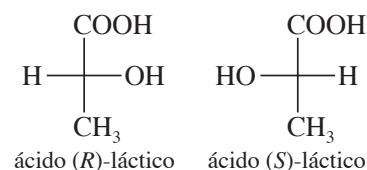


Consejo para resolver problemas

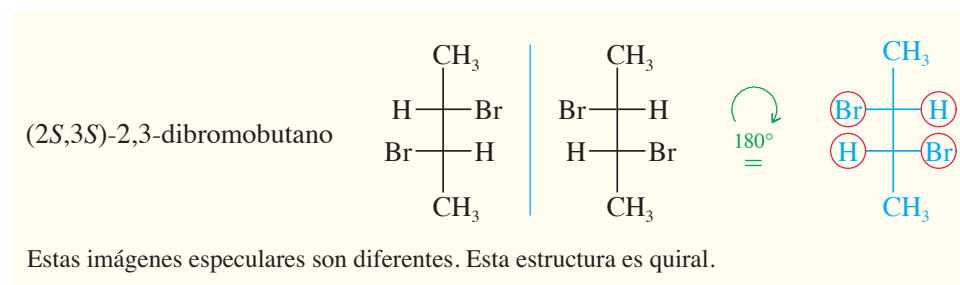
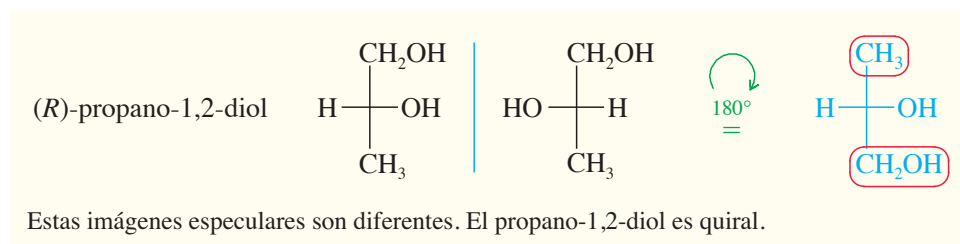
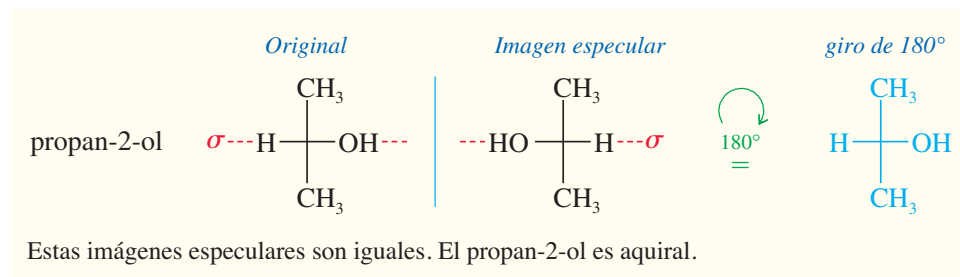
Intercambiar dos grupos cualesquiera en una proyección de Fischer (o en un dibujo en perspectiva), invierte la configuración de ese carbono asimétrico de (*R*) a (*S*) o de (*S*) a (*R*).

5-10B Cómo dibujar imágenes especulares de proyecciones de Fischer

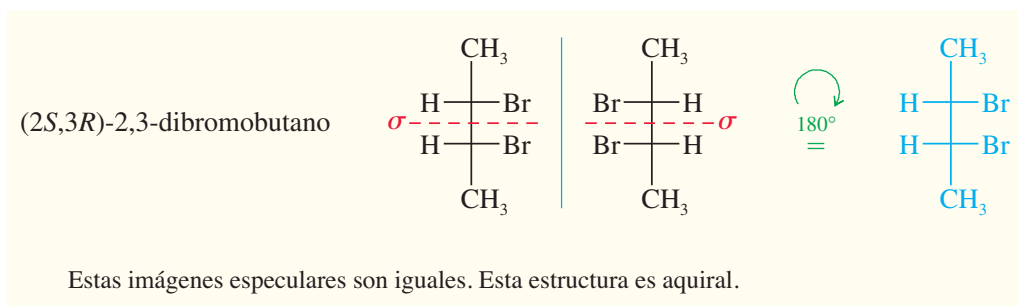
¿Cómo se hace un dibujo de la imagen especular de una molécula representada con una proyección de Fischer? Con nuestros dibujos en perspectiva, la regla era invertir la izquierda y la derecha mientras manteníamos las otras direcciones (arriba y abajo, adelante y atrás) en las mismas posiciones. Esta regla también se aplica a las proyecciones de Fischer. Al intercambiar los grupos de la parte horizontal de la cruz, invertimos la izquierda y la derecha, pero dejamos las demás direcciones sin cambio.



Hacer pruebas de enantiomería resulta muy sencillo si se utilizan las proyecciones de Fischer. Si las proyecciones de Fischer están bien dibujadas (la cadena de carbonos a lo largo de la vertical), y si la imagen especular no se puede colocar de tal manera que se vea como la estructura original con un giro de 180° en el plano del papel, las dos imágenes especulares son enantiómeros. En los siguientes ejemplos, cualquiera de los grupos que falle al superponerse después de un giro de 180° , aparecerá dentro de un círculo en rojo.



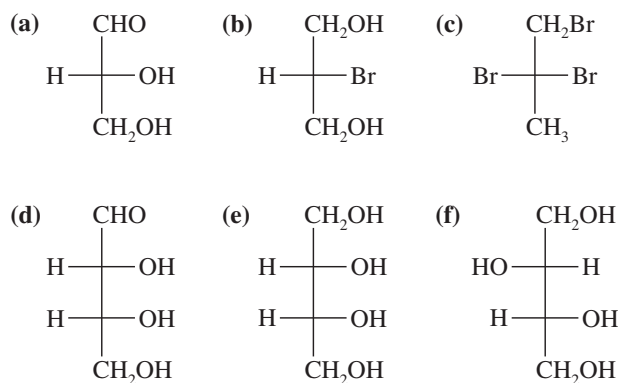
Los planos de simetría especular son muy fáciles de identificar a partir de la proyección de Fischer, ya que esta proyección normalmente representa la conformación más simétrica. En el primer ejemplo de arriba (propan-2-ol), y en el siguiente ejemplo [(2*S*,3*R*)-2,3-dibromobutano], los planos de simetría se indican en rojo; estas moléculas con planos de simetría no pueden ser quirales.



PROBLEMA 5-18

Para cada proyección de Fischer

1. Construya un modelo.
2. Dibuje la imagen especular.
3. Determine si la imagen especular es igual o diferente a la estructura original.
4. Dibuje todos los planos de simetría especulares que sean evidentes a partir de las proyecciones de Fischer.

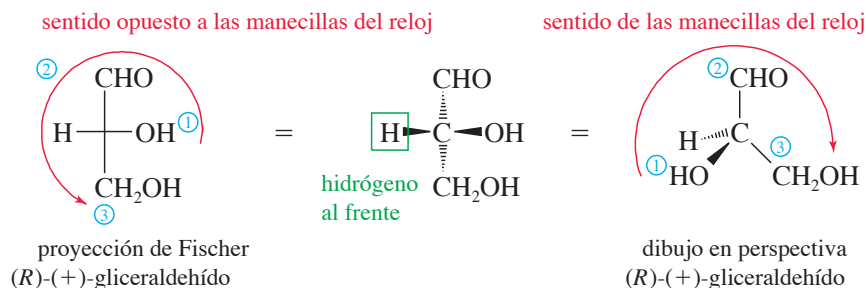


5-10C Asignación de configuraciones (*R*) y (*S*) a partir de proyecciones de Fischer

La convención Cahn-Ingold-Prelog (sección 5-3) puede aplicarse a estructuras representadas con proyecciones de Fischer. Repasemos las dos reglas para asignar (*R*) y (*S*): (1) asignar prioridades a los grupos enlazados al átomo de carbono asimétrico; (2) colocar atrás al grupo con la prioridad más baja (por lo general, el H), y dibujar una flecha desde el grupo 1 hacia el grupo 2 y hasta el grupo 3; si va en el sentido de las manecillas del reloj es (*R*), y si va en sentido opuesto es (*S*).

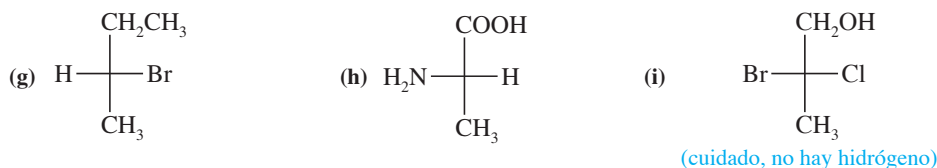
La configuración (*R*) o (*S*) también puede determinarse directamente de la proyección de Fischer, sin tener que convertirla en un dibujo en perspectiva. Por lo general, el átomo con la prioridad más baja es el hidrógeno. En la proyección de Fischer, la cadena de carbonos está a lo largo de la línea vertical, por lo que el átomo de hidrógeno se encuentra en la línea horizontal y se proyecta hacia fuera, al frente. Una vez que hemos asignado prioridades, podemos dibujar una flecha desde el grupo 1 hacia el grupo 2 y hasta el grupo 3, y ver hacia qué dirección va. Si giráramos la molécula de tal manera que el hidrógeno estuviera atrás [como en la definición de (*R*) y (*S*)], la flecha giraría en la otra dirección. Si mentalmente giramos la flecha (o tan sólo aplicamos la regla al revés), podemos asignar la configuración.

Como ejemplo, considere la fórmula de la proyección de Fischer de uno de los enantiómeros del gliceraldehído. La primera prioridad corresponde al grupo —OH, la segunda al grupo —CHO y la tercera al grupo —CH₂OH. El átomo de hidrógeno recibe la prioridad más baja. La flecha desde el grupo 1 hacia el grupo 2 y hasta el grupo 3 aparece en sentido contrario a las manecillas del reloj en la proyección de Fischer. Si la molécula se gira de tal manera que el hidrógeno quede atrás, la flecha tiene el sentido de las manecillas del reloj, por lo que éste es el enantiómero (*R*) del gliceraldehído.



PROBLEMA 5-19

Para cada proyección de Fischer, marque cada átomo de carbono asimétrico como (*R*) o (*S*). Los incisos (a)-(f) corresponden a las estructuras que aparecen en el problema 5-18.



Consejo para resolver problemas

Cuando asigne la nomenclatura (*R*) y (*S*) a partir de las proyecciones de Fischer, con el hidrógeno en un enlace horizontal (acercándolo hacia usted, en lugar de alejarlo de usted), simplemente aplique al revés las reglas normales.

RESUMEN

Las proyecciones de Fischer y su uso

1. Son más útiles en compuestos con dos o más átomos de carbono asimétricos.
2. Los carbonos asimétricos se encuentran en el centro de las cruces.
3. Las líneas verticales se proyectan alejándose del observador, y las líneas horizontales hacia él (como una corbata de moño ).
4. La cadena de carbonos se coloca a lo largo de la vertical, con la numeración IUPAC de arriba hacia abajo. En la mayoría de los casos, este orden coloca hasta arriba al extremo más oxidado (el carbono con más enlaces hacia el oxígeno o halógenos).
5. Toda la proyección puede girarse 180° (pero no 90°) en el plano del papel, sin cambiar su estereoquímica.
6. Al intercambiar dos grupos de un carbono asimétrico (por ejemplo, los de la línea horizontal), se invierte su estereoquímica.

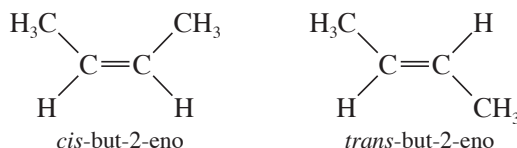
Diasterómeros

5-11

Hemos definido a los *estereoisómeros* como isómeros cuyos átomos están enlazados en el mismo orden, pero difieren en su orientación en el espacio. También hemos considerado detalladamente a los enantiómeros (isómeros especulares). Todos los demás estereoisómeros se clasifican como **diasterómeros**, los cuales se definen como *estereoisómeros que no son imágenes especulares*. La mayoría de los diasterómeros son isómeros geométricos o compuestos que contienen dos o más centros quirales.

5-11A Isomería *cis-trans* en los enlaces dobles

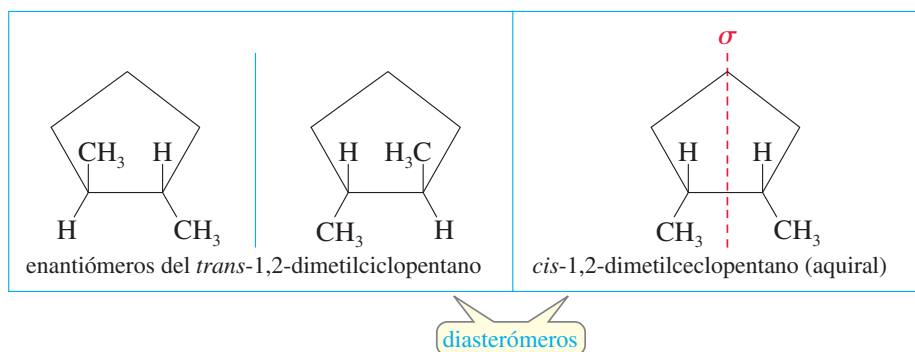
Ya hemos visto una clase de diasterómeros, los **isómeros *cis-trans***, o **isómeros geométricos**. Por ejemplo, hay dos isómeros del but-2-eno:



Estos estereoisómeros no son imágenes especulares entre sí, por lo que no son enantiómeros; son diasterómeros.

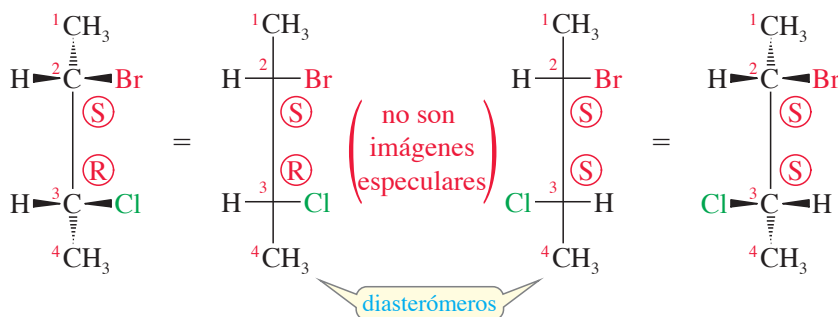
5-11B Isomería *cis-trans* en anillos

La isomería *cis-trans* también es posible cuando hay un anillo presente. El *cis* y *trans*-1,2-dimetilciclopentano son isómeros geométricos, y también son diasterómeros. El diasterómero *trans* tiene un enantiómero, pero el diasterómero *cis* tiene un plano de simetría especular interno, por lo que es aquiral.



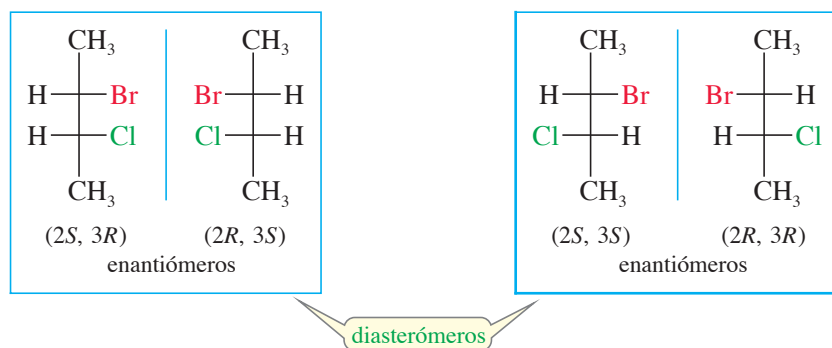
5-11C Diasterómeros de moléculas con dos o más centros quirales

Además de los isómeros geométricos, la mayoría de los compuestos que presentan diasteromería tienen dos o más centros quirales, generalmente átomos de carbono asimétricos. Por ejemplo, el 2-bromo-3-clorobutano tiene dos átomos de carbono asimétricos, y existe en dos formas diasteroméricas (las cuales se muestran a continuación). Construya modelos moleculares de estos dos estereoisómeros.



Estas dos estructuras no son iguales; son estereoisómeros porque difieren en la orientación de sus átomos en el espacio. Sin embargo, no son enantiómeros, ya que no son imágenes especulares una de otra: el C2 tiene la configuración (*S*) en ambas estructuras, mientras que el C3 es (*R*) en la estructura de la izquierda y (*S*) en la de la derecha. Los átomos de carbono C3 son imágenes especulares entre sí, pero los átomos de carbono C2 no lo son. Si estos dos compuestos fueran imágenes especulares, los dos carbonos asimétricos tendrían que ser imágenes especulares uno de otro.

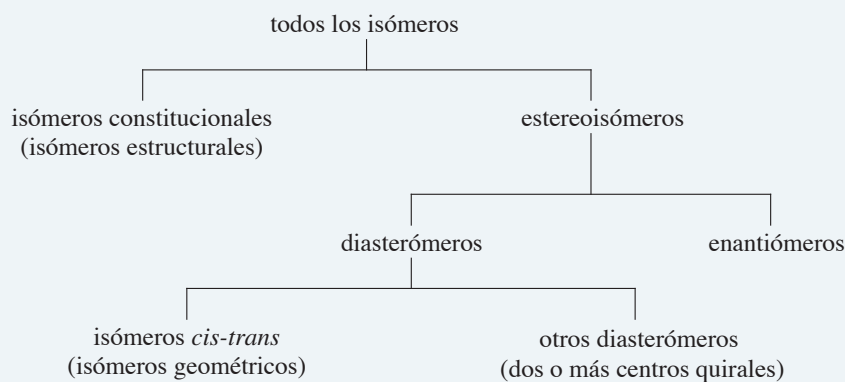
Debido a que estos compuestos son estereoisómeros pero no enantiómeros, deben ser diasterómeros. De hecho, estos dos diasterómeros son quirales y cada uno tiene un enantiómero. Entonces, hay un total de cuatro estereoisómeros del 2-bromo-3-clorobutano: dos pares de enantiómeros. Cualquiera de los miembros de un par de enantiómeros es un diasterómero de cualquiera de los miembros del otro par.



Ahora hemos visto todos los tipos de isómeros que debemos estudiar, y podemos hacer un diagrama de sus relaciones y resumir sus definiciones.

RESUMEN

Tipos de isómeros



Los **isómeros** son compuestos diferentes con la misma fórmula molecular.

Los **isómeros constitucionales** son isómeros que difieren en el orden de los enlaces de sus átomos. Los isómeros constitucionales también se conocen como **isómeros estructurales**, ya que tienen conexiones distintas entre sus átomos.

(Continúa)

Los **estereoisómeros** son isómeros que sólo difieren en la orientación de sus átomos en el espacio.

Los **enantiómeros** son isómeros con imágenes especulares.

Los **diasterómeros** son estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro.

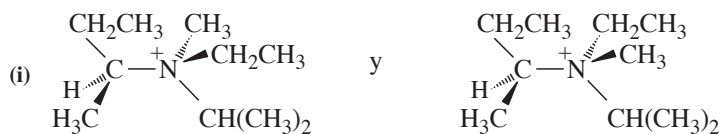
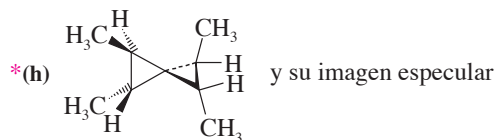
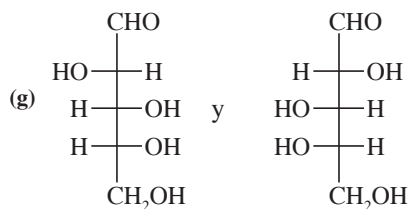
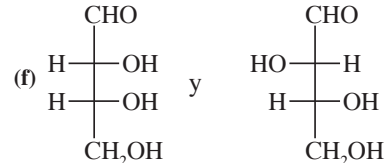
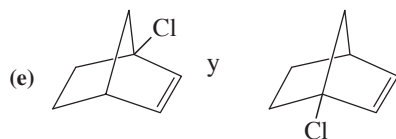
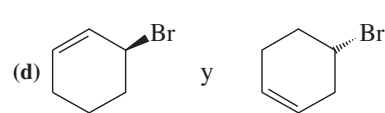
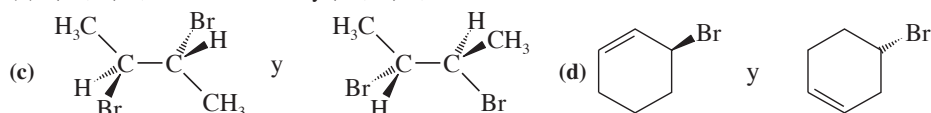
Los **isómeros *cis-trans*** (**isómeros geométricos**) son diasterómeros que difieren en su disposición *cis-trans* en un anillo o enlace doble.

PROBLEMA 5-20

Para cada par, dé la relación entre los dos compuestos. Construir modelos le resultaría útil.

(a) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano y (2*S*,3*R*)-2,3-dibromohexano

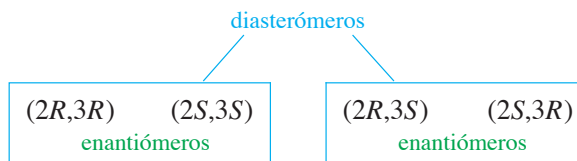
(b) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano y (2*R*,3*R*)-2,3-dibromohexano



5-12

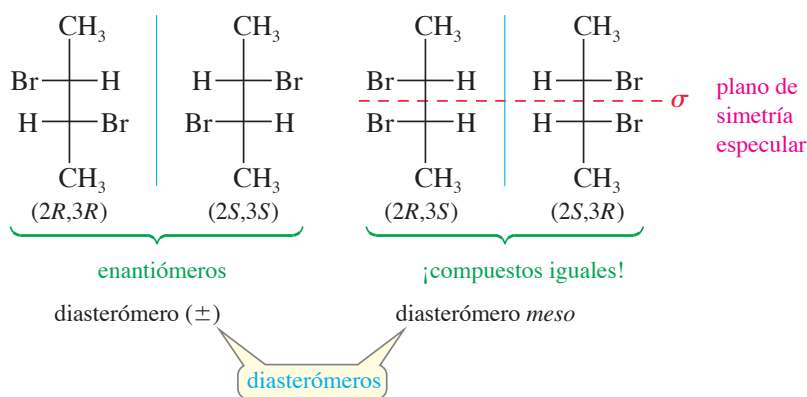
Estereoquímica de moléculas con dos o más carbonos asimétricos

En la sección anterior vimos que hay cuatro estereoisómeros (dos pares de enantiómeros) del 2-bromo-3-clorobutano. Estos cuatro isómeros simplemente son todas las permutaciones de las configuraciones (*R*) y (*S*) de dos átomos de carbono asimétricos, C2 y C3:



Un compuesto con n átomos de carbono asimétricos podría tener tantos estereoisómeros como 2^n . Esta fórmula se conoce como la **regla 2^n** , donde n es el número de centros quirales (por lo general átomos de carbono asimétricos). La regla 2^n sugiere que debemos buscar un máximo de 2^n estereoisómeros. Tal vez no encontremos siempre 2^n isómeros, en especial cuando dos de los átomos de carbono asimétricos tienen sustituyentes idénticos.

El 2,3-dibromobutano tiene menos de 2^n estereoisómeros. Tiene dos carbonos asimétricos (C2 y C3), por lo que la regla predice un máximo de cuatro estereoisómeros. A continuación aparecen las cuatro permutaciones de las configuraciones (*R*) y (*S*) de los carbonos C2 y C3. Haga modelos moleculares de estas estructuras para compararlas.



Sólo hay tres estereoisómeros del 2,3-dibromobutano, ya que dos de las cuatro estructuras son idénticas. El diastéromero de la derecha es aquiral; tiene un plano de simetría especular. Los átomos de carbono asimétricos tienen sustituyentes idénticos, y el que tiene configuración (*R*) se refleja en el que tiene configuración (*S*). Parecería que la molécula fuera una mezcla racémica de sí misma.

Los compuestos que son aquirales a pesar de tener átomos de carbono asimétricos, se conocen como **compuestos meso**. El isómero (2*R*,3*S*) del 2,3-dibromobutano es un compuesto *meso*; la mayoría de los compuestos *meso* tiene este tipo de estructura asimétrica, con las dos mitades iguales de la molécula con configuraciones opuestas. Al hablar de dos diastéromeros del 2,3-dibromobutano, el simétrico se conoce como *diastéromero meso*, y al quiral se le llama *diastéromero* ($\pm$), ya que un enantiómero es (+) y el otro es (−).

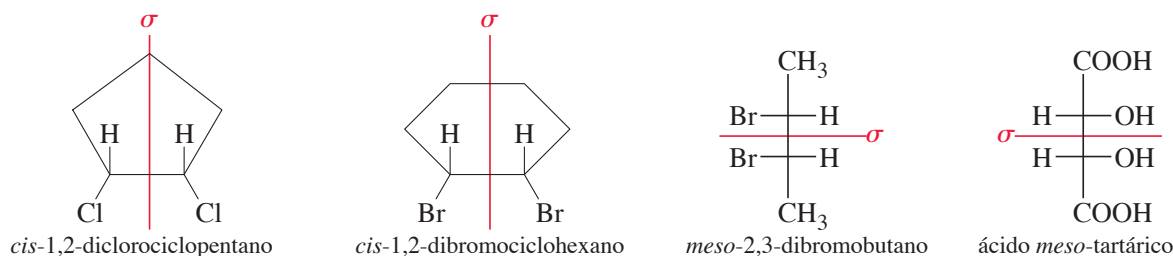
5-13

Compuestos meso

COMPUESTO MESO: compuesto aquiral que tiene centros de quiralidad (por lo general carbonos asimétricos).

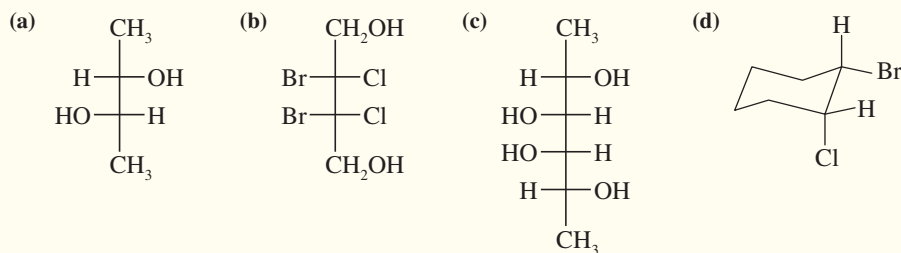
El término *meso* (palabra griega que significa “en medio”) se utilizaba para describir un miembro aquiral de un conjunto de diastéromeros, algunos de los cuales son quirales. El isómero ópticamente inactivo parecía estar “en medio” de los isómeros dextrógiro y levógiro. La definición que acabamos de dar (“un compuesto aquiral con centros quirales”) casi está completa, y se aplica con más facilidad en especial cuando recuerda que los centros quirales generalmente son carbonos asimétricos.

Ya habíamos visto otros compuestos *meso*, aunque aún no los habíamos llamado así. Por ejemplo, el isómero *cis* del 1,2-diclorociclopentano tiene dos átomos de carbono asimétricos, pero es aquiral; por lo tanto, es un compuesto *meso*. El *cis*-1,2-dibromociclohexano no es simétrico en su conformación de silla, pero consiste en cantidades iguales de dos conformaciones de silla enantioméricas en un equilibrio rápido. Tenemos la justificación para ver la molécula en su conformación plana simétrica, y así mostrar que es aquiral y *meso*. En el caso de compuestos acíclicos, las proyecciones de Fischer ayudan a mostrar la simetría de los compuestos *meso*.

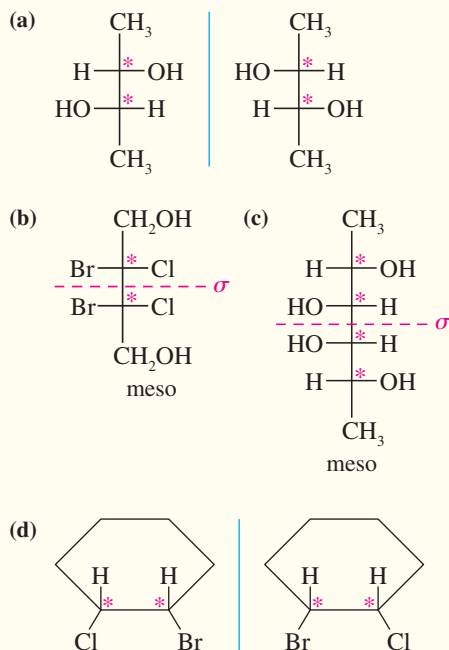


PROBLEMA RESUELTO 5-7

Determine cuáles de los siguientes compuestos son quirales. Marque con un asterisco (*) cualquier átomo de carbono asimétrico y dibuje cualquier plano especular. Marque cualquier compuesto *meso*. (Utilice sus modelos moleculares para seguir la explicación).



SOLUCIÓN



Este compuesto *no* tiene un plano de simetría y sospechamos que es quiral. Al dibujar la imagen especular vemos que no es superponible con la estructura original. Éstos son los enantiómeros de un compuesto quiral.

Tanto (b) como (c) tienen planos de simetría especular y son aquirales. Como tienen átomos de carbono asimétricos pero son aquirales, son compuestos *meso*.

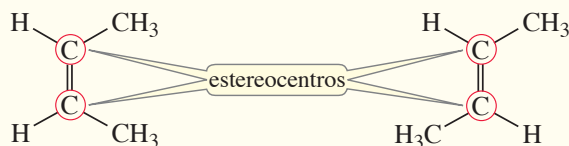
Dibujar este compuesto en su conformación más simétrica (plana) muestra que no tiene un plano de simetría especular. Cuando dibujamos la imagen especular, encontramos que se trata de un enantiómero.

PROBLEMA RESUELTO 5-8

Una fuente bibliográfica define a un compuesto *meso* como “un compuesto aquiral con estereocentros”. ¿Por qué esta definición está incompleta?

SOLUCIÓN

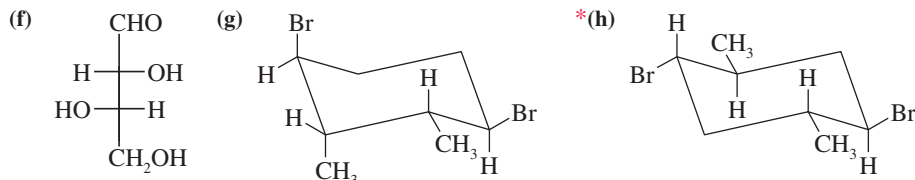
Un estereocentro es un átomo en el que el intercambio de dos grupos genera un estereoisómero. Los estereocentros incluyen tanto centros quirales como carbonos con enlaces dobles que dan lugar a isómeros *cis-trans*. Por ejemplo, los isómeros del 2-buteno son aquirales y tienen estereocentros (dentro de un círculo), por lo que cumplirían con esta definición. Sin embargo, no tienen diastereómeros quirales, por lo que no es correcto llamarlos *meso*.



PROBLEMA 5-21

¿Cuáles de los siguientes compuestos son quirales? Dibuje cada compuesto en su conformación más simétrica, marque con un asterisco (*) cualquier átomo de carbono asimétrico, y dibuje todos los planos especulares. Marque cualquier compuesto *meso*. Si prefiere puede utilizar proyecciones de Fischer.

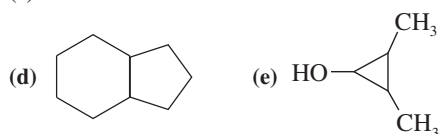
- (a) *meso*-2,3-dibromo-2,3-diclorobutano (b) $(\pm)$ -2,3-dibromo-2,3-diclorobutano
(c) (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-clorobutano (d) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromobutano
(e) (*R,R*)-2,3-dibromobutano



PROBLEMA 5-22

Dibuje todos los estereoisómeros distintos de cada estructura. Muestre las relaciones (enantiómeros, diastereómeros, etcétera) entre los isómeros. Marque los isómeros *meso* y dibuje cualquier plano de simetría especular.

- (a) $\text{CH}_3\text{—CHCl—CHOH—COOH}$
(b) ácido tartárico, $\text{HOOC—CHOH—CHOH—COOH}$
(c) $\text{HOOC—CHBr—CHOH—CHOH—COOH}$



Consejo para resolver problemas

En el inciso (e), el carbono que tiene al grupo OH no es asimétrico, pero puede ser un estereocentro si los grupos metilo son *cis* entre sí.

A lo largo de nuestro estudio sobre la estereoquímica hemos dibujado representaciones tridimensionales y hemos hablado de carbonos asimétricos que tienen configuraciones (*R*) o (*S*). Estas formas de describir la configuración de un centro quiral son *absolutas*; es decir, proporcionan la orientación real de los átomos en el espacio. Decimos que estos métodos especifican la **configuración absoluta** de la molécula. Por ejemplo, dado el nombre “(*R*)-2-butanol”, cualquier químico podría construir un modelo molecular exacto o dibujar una representación tridimensional.

CONFIGURACIÓN ABSOLUTA: Imagen estereoquímica detallada de una molécula, que incluye la disposición de los átomos en el espacio. O bien, configuración (*R*) o (*S*) en cada centro quiral.

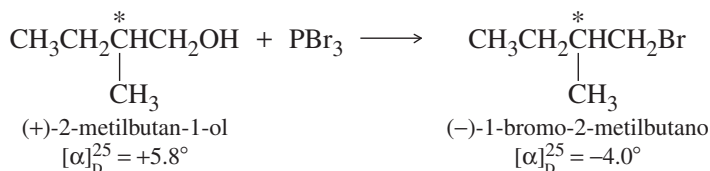
Los químicos han determinado las configuraciones absolutas de muchos compuestos quirales desde 1951, cuando se utilizó por primera vez la cristalografía por rayos X para descubrir la orientación espacial de los átomos. Antes de 1951 no había manera de vincular los dibujos estereoquímicos con enantiómeros reales y los giros observados. No se conocía ninguna configuración absoluta. Sin embargo, era posible correlacionar la configuración de un compuesto con otro, y mostrar que esos dos compuestos tenían configuraciones iguales u opuestas. Cuando convertimos un compuesto en otro, utilizando una reacción que no rompe los enlaces del átomo de carbono asimétrico, sabemos que el producto debe tener la misma **configuración relativa** que el reactivo, incluso si no podemos determinar la configuración absoluta de los compuestos.

5-14

Configuraciones absoluta y relativa

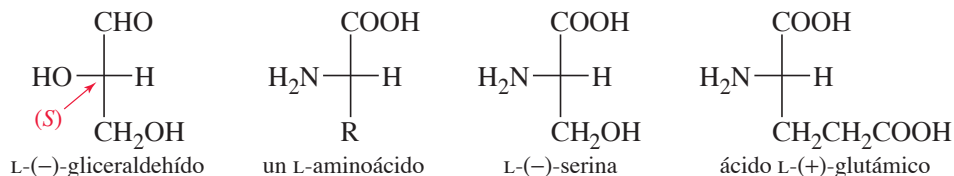
CONFIGURACIÓN RELATIVA: La relación determinada experimentalmente entre las configuraciones de dos moléculas, aun cuando no conozcamos la configuración absoluta de ninguna de ellas.

Por ejemplo, el 2-metilbutan-1-ol ópticamente activo reacciona con PBr_3 para generar 1-bromo-2-metilbutano ópticamente activo. Ninguno de los enlaces con el átomo de carbono asimétrico se rompe en esta reacción, por lo que el producto debe tener la misma configuración en el carbono asimétrico que en la materia prima.



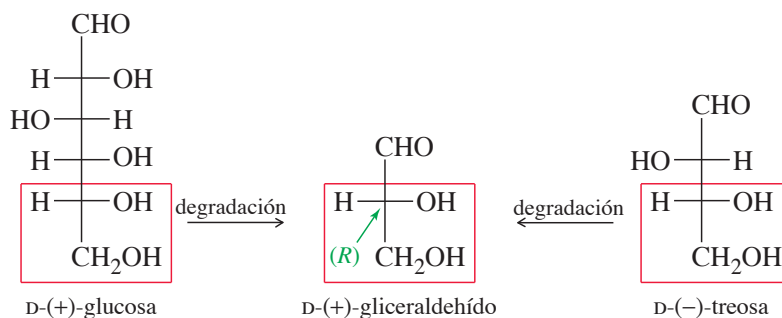
Decimos que el (+)-2-metilbutan-1-ol y el (+)-1-bromo-2-metilbutano tienen la misma configuración relativa, aun cuando no tenemos la menor idea de si alguno de éstos es (*R*) o (*S*), a menos que los relacionemos con un compuesto cuya configuración absoluta haya sido establecida mediante cristalografía por rayos X.

Antes de la llegada de la cristalografía por rayos X, se utilizaban varios sistemas para comparar las configuraciones relativas de los compuestos quirales con las de los compuestos estándar. Sólo uno de estos sistemas aún se utiliza comúnmente hoy en día: el **sistema D-L**, también conocido como convención *Fischer-Rosanoff*. La configuración de los azúcares y aminoácidos se relacionó con los enantiómeros del gliceraldehído. A los compuestos con una configuración relativa igual a la del (+)-gliceraldehído se les asignó el prefijo D, y a aquellos con la configuración relativa del (–)-gliceraldehído se les dio el prefijo L.



Ahora conocemos las configuraciones absolutas de los enantiómeros del gliceraldehído: el enantiómero (+) tiene la configuración (*R*) con el grupo hidroxilo (OH) a la derecha en la proyección de Fischer. El enantiómero (–) tiene la configuración (*S*), con el grupo hidroxilo a la izquierda. La mayoría de los aminoácidos naturales tienen la configuración L, con el grupo amino (NH_2) a la izquierda en la proyección de Fischer.

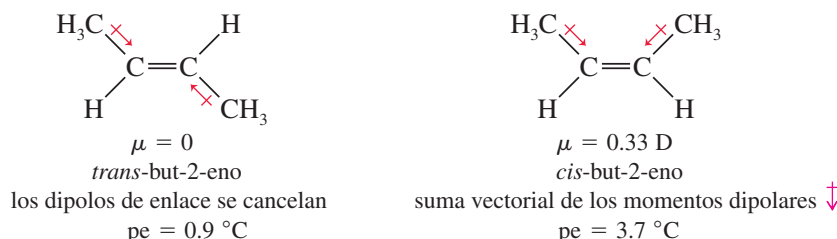
Los azúcares tienen varios carbonos asimétricos, pero todos pueden ser degradados a gliceraldehído, si se les oxida desde el extremo aldehídico. (En el capítulo 23 explicaremos estas reacciones.) La mayoría de los azúcares naturales se degradan a (+)-gliceraldehído, por lo que se les da el prefijo D. Esto significa que el último carbono asimétrico del azúcar tiene su grupo hidroxilo (OH) a la derecha en la proyección de Fischer.



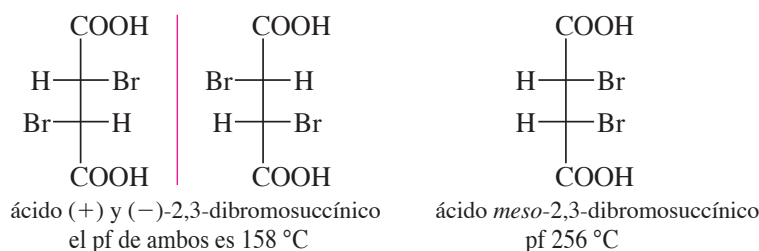
5-15

Propiedades físicas de los diasterómeros

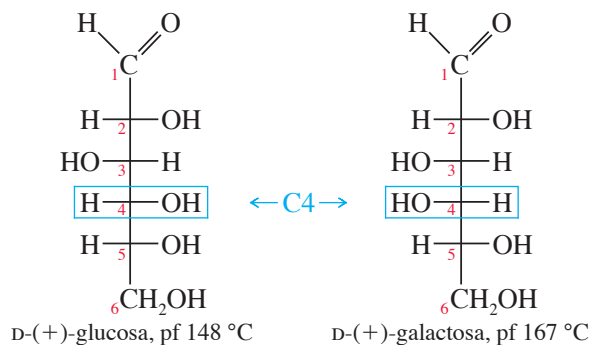
Hemos visto que los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, excepto por la dirección en la que giran la luz polarizada. Por otra parte, los diasterómeros por lo general tienen propiedades físicas diferentes. Por ejemplo, considere a los diasterómeros del but-2-eno (que se muestran a continuación). La simetría del *trans*-but-2-eno ocasiona que los momentos dipolares de los enlaces se cancelen. Los momentos dipolares del *cis*-but-2-eno no se cancelan, sino que se suman para crear un momento dipolar molecular. Las atracciones dipolo-dipolo del *cis*-but-2-eno hacen que éste tenga un punto de ebullición más elevado que el *trans*-but-2-eno.



Los diasterómeros que no son isómeros geométricos también tienen propiedades físicas diferentes. Los dos diasterómeros del ácido 2,3-dibromosuccínico tienen puntos de fusión que difieren ¡por casi 100 °C!



La mayoría de los azúcares comunes son diasterómeros de la glucosa. Todos estos diasterómeros tienen propiedades físicas diferentes. Por ejemplo, la glucosa y la galactosa son azúcares diastereoméricos que sólo difieren en la estereoquímica de un átomo de carbono asimétrico, el C4.

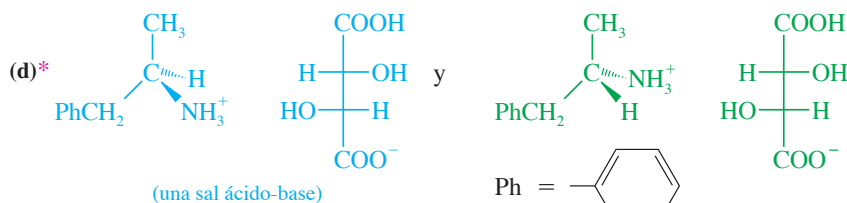
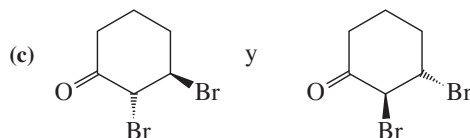
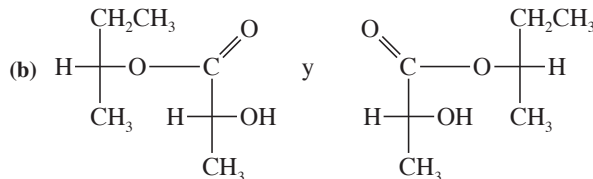


Ya que los diasterómeros tienen propiedades físicas diferentes, podemos separarlos por medios ordinarios como la destilación, la recristalización y la cromatografía. Como veremos en la siguiente sección, la separación de enantiómeros es un proceso más difícil.

PROBLEMA 5-23

¿Cuáles de los siguientes pares de compuestos podrían separarse por recristalización o destilación?

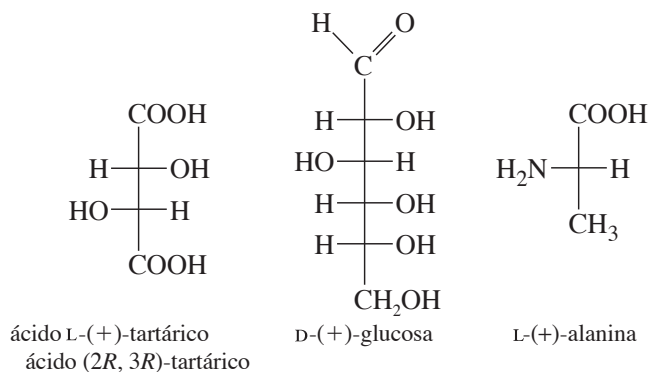
(a) ácido *meso*-tartárico y ácido ($\pm$)-tartárico ($\text{HOOC}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{COOH}$)



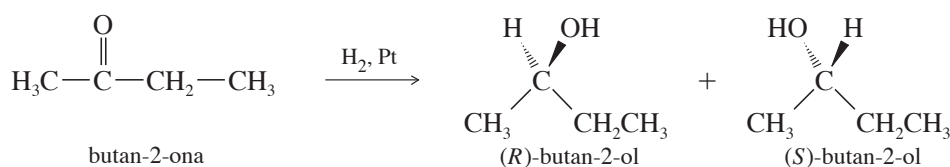
5-16

Resolución de enantiómeros

Los enantiómeros puros de compuestos ópticamente activos con frecuencia se obtienen al aislarlos de fuentes biológicas. La mayoría de las moléculas ópticamente activas se encuentran sólo como un enantiómero en los organismos vivos. Por ejemplo, el ácido (+)-tartárico puro puede aislarse del precipitado que se forma en la levadura durante la fermentación del vino. La (+)-glucosa pura se obtiene de muchas fuentes de azúcares distintas, como uvas, remolacha azucarera, caña de azúcar y miel. La alanina es un aminoácido común que se encuentra en las proteínas como el enantiómero puro (+).



Sin embargo, cuando un compuesto quiral es sintetizado a partir de reactivos aquirales, el resultado es una mezcla racémica de enantiómeros. Por ejemplo, vimos que la reducción de la butan-2-ona (aquiral) en butan-2-ol (quiral) genera una mezcla racémica:



Si necesitamos un enantiómero puro del butan-2-ol, debemos encontrar una manera de separarlo del otro enantiómero. La separación de enantiómeros se conoce como **resolución**, y es un proceso diferente a las separaciones físicas usuales. Se necesita un inductor quiral para

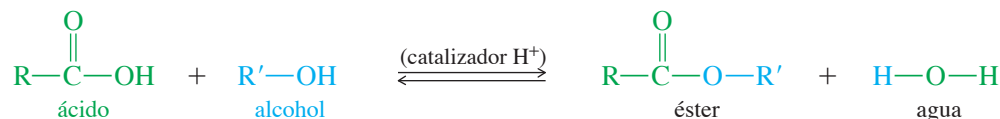
la resolución de enantiómeros; dicho compuesto quiral o aparato se conoce como **agente de resolución**.

En 1848 Louis Pasteur observó que una sal del ácido ($\pm$)-tartárico racémico cristaliza en forma de cristales especulares. Utilizando un microscopio y un par de pinzas, separó físicamente los cristales enantioméricos. Descubrió que las disoluciones preparadas con los cristales “izquierdos” giraban la luz polarizada en un sentido, y que las disoluciones preparadas con los cristales “derechos” giraban la luz polarizada en el sentido opuesto. Pasteur había logrado la primera resolución artificial de enantiómeros. Por desgracia pocos compuestos racémicos cristalizan como enantiómeros separados, y se necesitan otros métodos de separación.

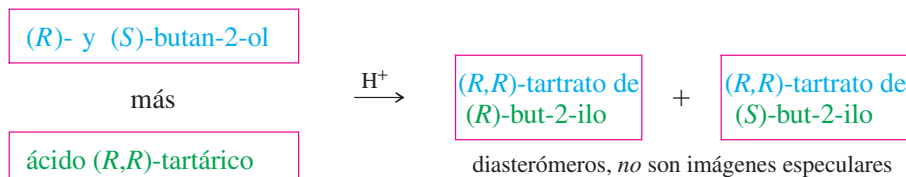
5-16A Resolución química de enantiómeros

El método tradicional para resolver una mezcla racémica en sus enantiómeros es utilizar un producto natural enantioméricamente puro que se una con el compuesto por resolver. Cuando los enantiómeros del compuesto racémico se unen al agente de resolución puro, el resultado es un par de diastereómeros. Los diastereómeros son separados y después se libera el agente de resolución de los enantiómeros separados.

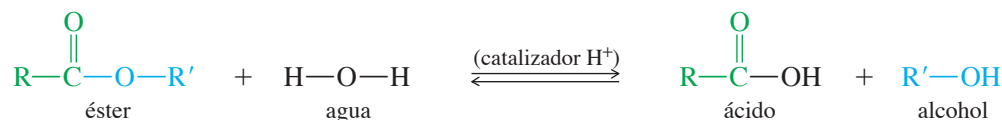
Consideremos cómo podríamos resolver una mezcla racémica de (*R*)- y (*S*)-butan-2-ol. Necesitamos un agente de resolución que reaccione con un alcohol y que se encuentre en un estado enantioméricamente puro. Un ácido carboxílico se combina con un alcohol para formar un éster. Aunque aún no hemos estudiado la química de los ésteres (capítulo 21), la siguiente ecuación muestra cómo pueden combinarse un ácido y un alcohol con la pérdida de agua para formar un éster.



Para nuestro agente de resolución necesitamos un ácido quiral ópticamente activo para que reaccione con el butan-2-ol. Cualquier lagar puede proporcionar grandes cantidades de ácido (+)-tartárico puro. La figura 5-21 muestra que los ésteres diastereoméricos se forman cuando el (*R*)- y (*S*)-butan-2-ol reacciona con el ácido (+)-tartárico. Podemos representar esquemáticamente la reacción de la siguiente manera:



Los diastereómeros del tartrato de but-2-ilo tienen propiedades físicas diferentes, y pueden separarse por destilación convencional, recrystalización o cromatografía. La separación de los diastereómeros nos deja con dos matraces, cada uno con uno de los ésteres diastereomérico. El agente de resolución luego es liberado de los enantiómeros separados del butan-2-ol, al revertir la reacción utilizada para preparar el éster. Cuando se adiciona un catalizador ácido y un exceso de agua a un éster, se dirige el equilibrio hacia el ácido y el alcohol



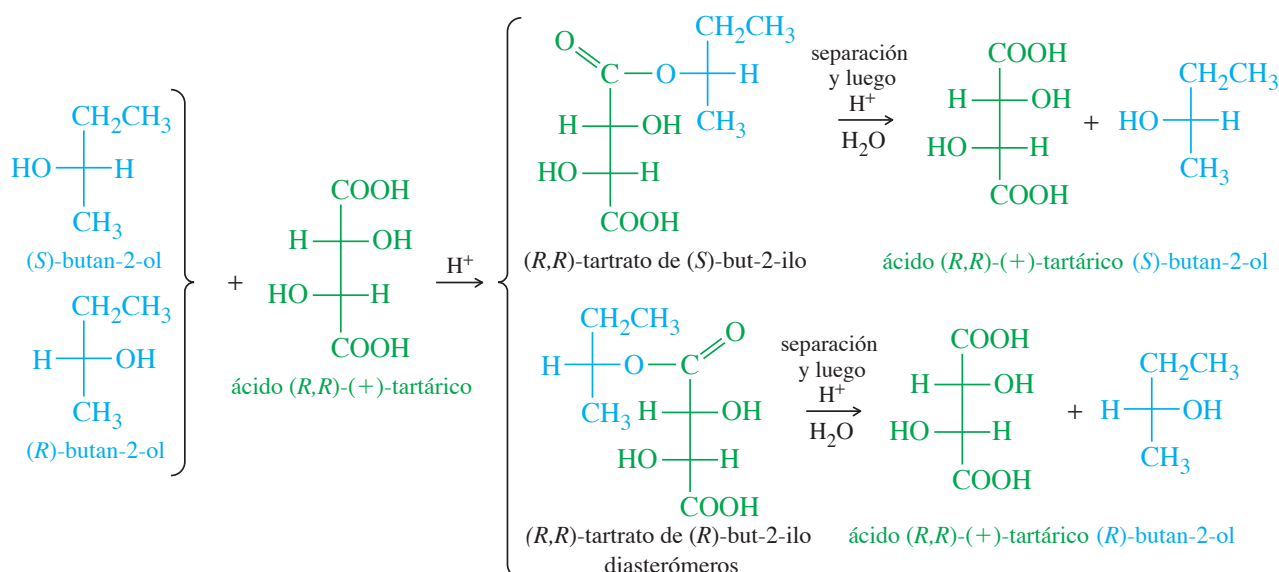
La hidrólisis del tartrato de (*R*)-but-2-ilo produce (*R*)-butan-2-ol y (+)-ácido tartárico, y la hidrólisis del tartrato de (*S*)-but-2-ilo produce (*S*)-butan-2-ol y ácido (+)-tartárico. El ácido tartárico recuperado podría desecharse, ya que es barato y no es tóxico. Muchos otros agentes de resolución son caros, por lo que deben recuperarse y reciclarse cuidadosamente.



Los sedimentos del vino con frecuencia contienen sales de ácido tartárico. Este corcho de vino lleva cristales de la sal de potasio del ácido L-(+)-tartárico.



Una imagen de Louis Pasteur trabajando en el laboratorio. Sin duda, está contemplando las implicaciones de la enantiomería sobre los cristales del ácido tartárico.



■ FIGURA 5-21

Formación de los tartratos (*R*)- y (*S*)-but-2-ilo. La reacción de un enantiómero puro de un compuesto con una mezcla racémica de otro compuesto, produce una mezcla de diastereómeros. La separación de los diastereómeros, seguida por la hidrólisis, produce la resolución de los enantiómeros.

PROBLEMA 5-24

Para mostrar que el (*R,R*)-tartrato de (*R*)-but-2-ilo y el (*R,R*)-tartrato de (*S*)-but-2-ilo no son enantiómeros, dibuje y nombre las imágenes especulares de estos compuestos

5-16B Resolución de enantiómeros por cromatografía

La cromatografía es un método poderoso de separación de compuestos. Un tipo de cromatografía involucra el pasar una disolución a través de una columna que contiene partículas cuyas superficies tienden a adsorber compuestos orgánicos. Los compuestos adsorbidos fuertemente pasan mucho más tiempo en las partículas estacionarias, es decir, salen de la columna después que los compuestos adsorbidos con menos fuerza, los cuales pasan más tiempo en la fase móvil (disolvente).

En algunos casos, los enantiómeros pueden resolverse pasando la mezcla racémica a través de una columna que contiene partículas cuyas superficies están recubiertas con moléculas quirales (figura 5-22). Cuando la disolución pasa por la columna, los enantiómeros forman complejos débiles, por lo general mediante enlaces por puente de hidrógeno, con el empaque quiral de la columna. El disolvente fluye de manera continua a través de la columna y los enantiómeros disueltos se mueven gradualmente, retrasados por el tiempo que pasan formando complejos con el empaque de la columna.

La característica especial de esta cromatografía es el hecho de que los enantiómeros forman complejos diastereoméricos con el empaque quiral de la columna. Estos complejos diastereoméricos tienen propiedades físicas diferentes. También tienen energías de enlace y constantes de equilibrio de formación de complejos, diferentes. Uno de los dos enantiómeros pasará más tiempo formando complejos con el empaque quiral de la columna. El enantiómero que forma el complejo y se une con más fuerza pasa más lentamente a través de la columna y sale después del enantiómero que forma un complejo más débil.

Las enzimas también pueden utilizarse para eliminar un estereoisómero no deseado. La enzima hará reaccionar únicamente un isómero de una mezcla racémica y dejará intacto al otro estereoisómero.

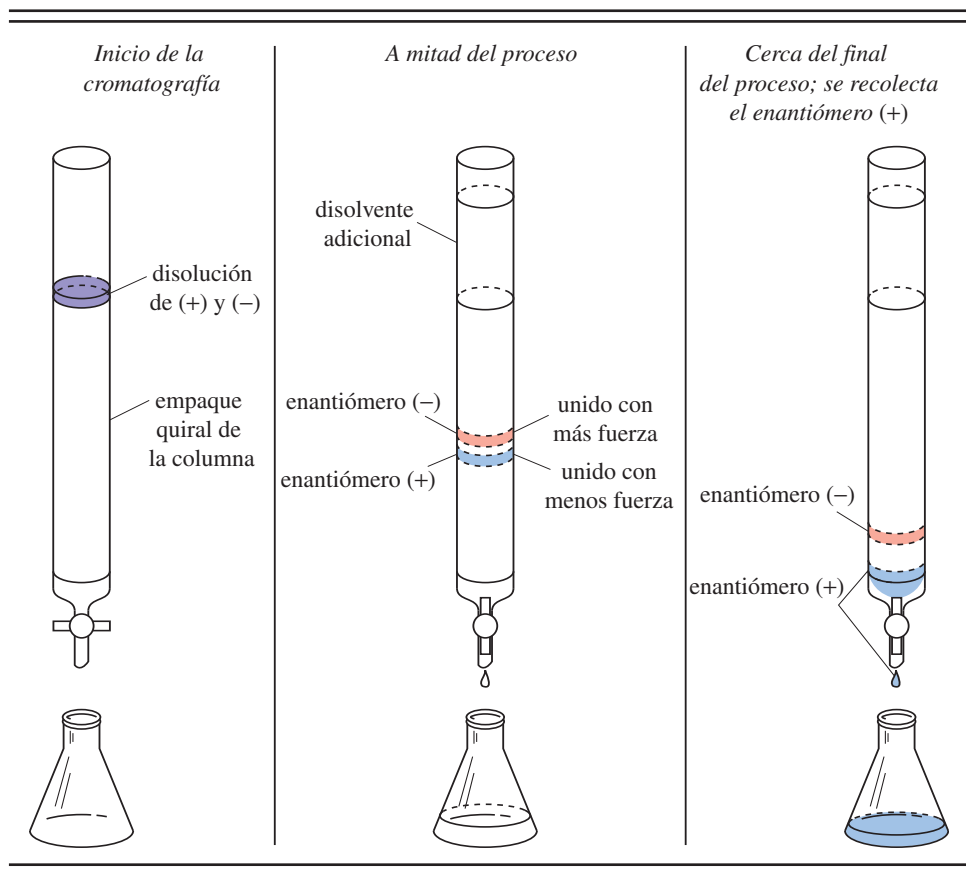


FIGURA 5-22
Resolución de enantiómeros por cromatografía. Los enantiómeros del compuesto racémico forman complejos diastereoméricos con el material quiral del empaque de la columna. Uno de los enantiómeros se une con mayor fuerza que el otro, por lo que se mueve más despacio a través de la columna.

actividad óptica Giro del plano de la luz polarizada. (p. 183)

agente de resolución Compuesto quiral (o material quiral de una columna de cromatografía) utilizado para separar enantiómeros. (p. 207)

aquiral No quiral. (p. 170)

alenos Compuestos que tienen dos enlaces dobles $C=C$ que se juntan en un solo átomo de carbono, $C=C=C$. Los dos átomos de carbono externos tienen geometría trigonal plana, y sus planos son perpendiculares entre sí. Muchos alenos sustituidos son quirales. (p. 192)

átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral) Un átomo de carbono que está enlazado a cuatro grupos diferentes. (p. 172)

átomo de carbono quiral (átomo de carbono asimétrico) Átomo de carbono que está enlazado a cuatro grupos diferentes. (p. 172)

centro quiral Término IUPAC para describir un átomo que tiene un conjunto de ligandos en una disposición espacial que no es superponible con su imagen especular. Los átomos de carbono asimétricos son los centros quirales más comunes. (p. 172)

cis Del mismo lado de un anillo o enlace doble. (p.198)

compuesto meso Compuesto aquiral que contiene centros quirales (por lo general átomos de carbono asimétricos). Originalmente, un compuesto aquiral que tiene diastereómeros quirales. (p. 201)

configuración absoluta Una representación estereoquímica detallada de una molécula, incluida la disposición de los átomos en el espacio. O bien, configuración (*R*) o (*S*) de cada átomo de carbono asimétrico. (p. 203)

configuración relativa Relación determinada experimentalmente entre las configuraciones de dos moléculas, aun cuando la configuración absoluta de ellas no se conozca. (p. 203)

configuraciones Las dos disposiciones espaciales posibles alrededor de un centro de quiralidad u otro estereocentro. (p. 177)

configuraciones D-L (convención Fischer-Rosanoff) La configuración D tiene la misma configuración relativa que el (+)-gliceraldehído. La configuración L tiene la misma configuración relativa que el (-)-gliceraldehído. (p. 204)

conformeros (isómeros conformacionales) Estructuras que sólo difieren en los giros alrededor de enlaces sencillos. En la mayoría de los casos los conformeros se interconvierten a temperatura ambiente; por lo tanto, no son compuestos diferentes y no son verdaderos isómeros. (p. 189)

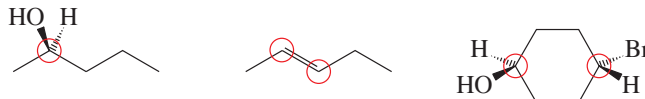
convención Cahn-Ingold-Prelog Método aceptado para designar la configuración absoluta de un centro quiral (generalmente un carbono asimétrico) como (*R*) o (*S*). (p. 177)

dextrógiro, (+) o (*d*) Giro del plano de la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj.

diastereómeros Estereoisómeros que no son imágenes especulares. (p. 198)

enantiómeros Par de moléculas con imágenes especulares no superponibles: isómeros especulares. (p. 171)

estereocentro (átomo estereogénico) Átomo que da lugar a estereoisómeros cuando sus grupos son intercambiados. Los átomos de carbono asimétricos y carbonos con enlaces dobles en alquenos *cis-trans* son los estereocentros más comunes. (p. 172)



ejemplos de estereocentros (encerrados en círculos)

estereoisómeros (isómeros configuracionales) Isómeros cuyos átomos están unidos en el mismo orden, pero difieren en sus orientaciones en el espacio. (p. 169)

estereoquímica Estudio de la estructura tridimensional de las moléculas. (p. 169)

exceso enantiomérico (e.e.) Exceso de uno de los enantiómeros en una mezcla de enantiómeros, expresado como un porcentaje de la mezcla. Parecido a la pureza óptica. (p. 188) De forma algebraica se expresa como,

$$\text{e.e.} = \frac{|R - S|}{R + S} \times 100\%$$

giro específico Medida de la capacidad de un compuesto para girar el plano de la luz polarizada, y se define como

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha(\text{observada})}{c \cdot l}$$

donde *c* es la concentración en g/mL y *l* es la longitud de la celda muestra (longitud de trayectoria) en decímetros.

inductor quiral Molécula u objeto que es quiral y puede utilizar su propia quiralidad para diferenciar imágenes especulares. (p. 186)

isómeros Compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. (p. 199)

isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Isómeros que difieren en su disposición geométrica en un anillo o enlace doble; los isómeros *cis-trans* son una subclase de los diastereómeros. (p. 198)

isómeros configuracionales (vea estereoisómeros)

isómeros constitucionales (isómeros estructurales) Isómeros que difieren en el orden en el que sus átomos se enlazan. (p. 169)

isómeros estructurales (isómeros constitucionales) Isómeros que difieren en el orden en el cual los átomos se encuentran enlazados entre sí. (p. 169)

isómeros geométricos (vea isómeros *cis-trans*) (p. 198)

isómeros ópticos (antiguo; vea enantiómeros) Compuestos con propiedades idénticas, excepto por la dirección en la que giran la luz polarizada. (p. 183)

levógiro, (–) o (*l*) Giro del plano de la luz polarizada en sentido contrario a las manecillas del reloj. (p. 184)

luz polarizada en un plano Luz formada por ondas que vibran en un solo plano. (p. 181)

mezcla racémica [racemato, modificación racémica, par ($\pm$), par (*d,l*)] Mezcla de enantiómeros en cantidades iguales, de tal manera que la mezcla es ópticamente inactiva. (p. 187)

ópticamente activo Capaz de girar el plano de la luz polarizada. (p. 183)

plano especular interno (σ) Plano de simetría que pasa por en medio de una molécula y la divide en dos mitades especulares. Una molécula con un plano de simetría especular no puede ser quiral. (p. 175)

polarímetro Instrumento que mide el giro de la luz polarizada en un plano mediante un compuesto ópticamente activo. (p. 183)

proyección de Fischer Método para dibujar un átomo de carbono asimétrico como una cruz. La cadena de carbonos se mantiene a lo largo de la vertical, con la numeración IUPAC de arriba hacia abajo. Los enlaces verticales se proyectan alejándose del observador, y los enlaces horizontales se proyectan hacia él. (p. 193)

pureza óptica (p.o.) Giro específico de una mezcla de dos enantiómeros, expresada como un porcentaje del giro específico de uno de los enantiómeros puros. Similar al exceso enantiomérico. (p. 188) Algebraicamente se expresa como,

$$\text{p.o.} = \frac{\text{giro observado}}{\text{giro del enantiómero puro}} \times 100\%$$

quiral Diferente de su imagen especular. (p. 170)

regla 2ⁿ Una molécula con *n* átomos de carbono quirales puede tener hasta 2^{*n*} estereoisómeros. (p. 200)

resolución Proceso para separar una mezcla racémica en enantiómeros puros. La resolución necesita un agente quiral de resolución. (p. 206)

superponible Idénticos en todos los aspectos. Las posiciones tridimensionales de todos los átomos coinciden cuando las moléculas se colocan una encima de otra. (p. 171)

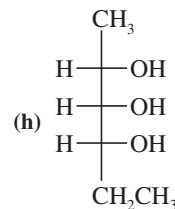
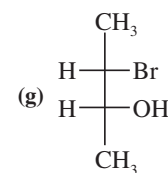
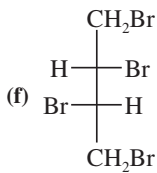
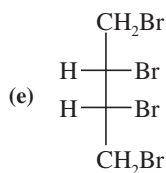
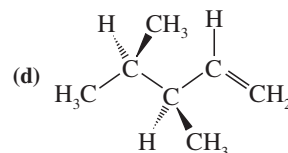
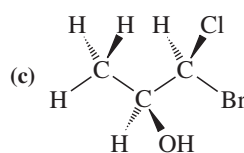
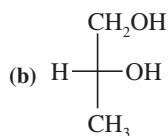
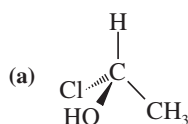
trans En lados opuestos de un anillo o enlace doble. (p. 198)

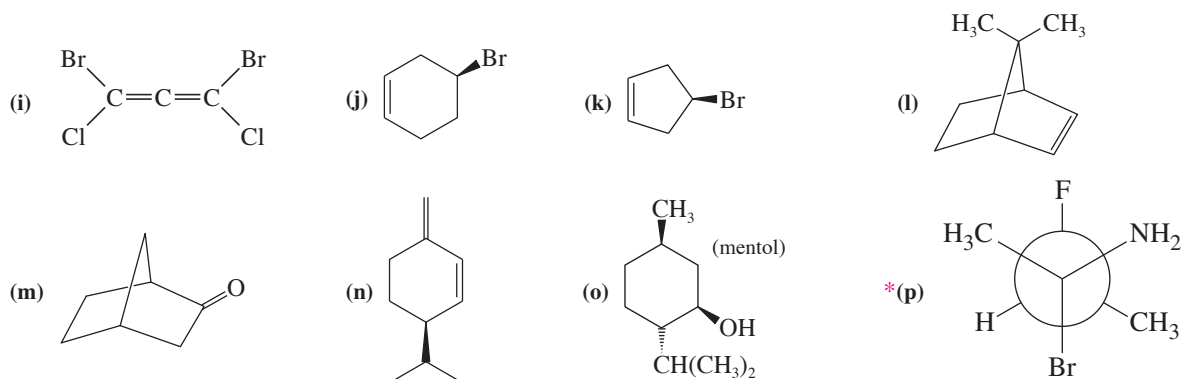
Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 5

1. Clasificar moléculas como quirales o aquirales, e identificar planos de simetría especular.
2. Identificar átomos de carbono asimétricos y darles nombre utilizando la nomenclatura (*R*) y (*S*).
3. Calcular giros específicos a partir de información de la polarimetría.
4. Dibujar todos los estereoisómeros de una estructura dada.
5. Identificar enantiómeros, diastereómeros y compuestos *meso*.
6. Dibujar correctamente las proyecciones de Fischer de átomos de carbono asimétricos.
7. Explicar cómo difieren las propiedades físicas de los distintos tipos de estereoisómeros.
8. Sugerir cómo separar distintos tipos de estereoisómeros.

Problemas de estudio

- 5-25** Defina brevemente cada término y proporcione un ejemplo.
- | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| (a) (<i>R</i>) y (<i>S</i>) | (b) quiral y aquiral | (c) actividad óptica |
| (d) <i>cis</i> y <i>trans</i> | (e) átomo de carbono asimétrico | (f) isómeros |
| (g) isómeros constitucionales | (h) estereoisómeros | (i) enantiómeros |
| (j) proyección de Fischer | (k) diastereómeros | (l) centro quiral |
| (m) isómeros ópticos | (n) <i>meso</i> | (o) estereocentro |
| (p) mezcla racémica | (q) giro específico | (r) dextrógiro |
| (s) (+) y (–) | (t) configuración absoluta | (u) configuración relativa |
| (v) configuraciones D y L | (w) exceso enantiomérico | (x) resolución de enantiómeros |
- 5-26** Para cada estructura,
1. Marque con un asterisco (*) cualquier átomo de carbono asimétrico.
 2. Marque cada carbono asimétrico como (*R*) o (*S*).
 3. Dibuje cualquier plano de simetría especular interno.
 4. Marque la estructura como quiral o aquiral.
 5. Marque cualquier estructura *meso*.





5-27 Para cada uno de los compuestos descritos mediante los siguientes nombres:

1. Dibuje una representación tridimensional.
2. Marque con un asterisco (*) todos los centros quirales.
3. Dibuje todos los planos de simetría.
4. Dibuje todos los enantiómeros.
5. Dibuje todos los diastereómeros.
6. Marque cada estructura como quiral o aquiral.

(a) (*S*)-2-clorobutano

(c) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano

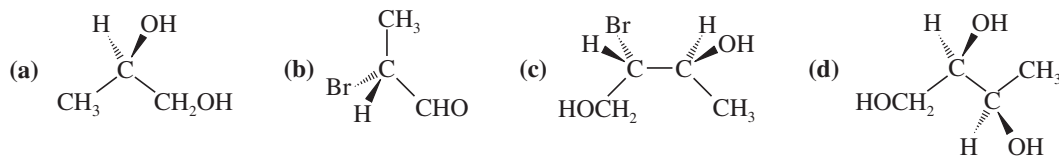
(e) *meso*-hexano-3,4-diol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$

(b) (*R*)-1,1,2-trimetilciclohexano

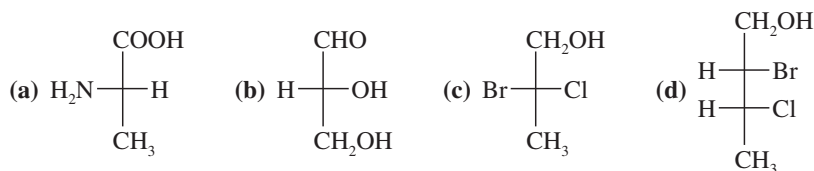
(d) (1*R*,2*R*)-1,2-dibromociclohexano

(f) ($\pm$)-hexano-3,4-diol

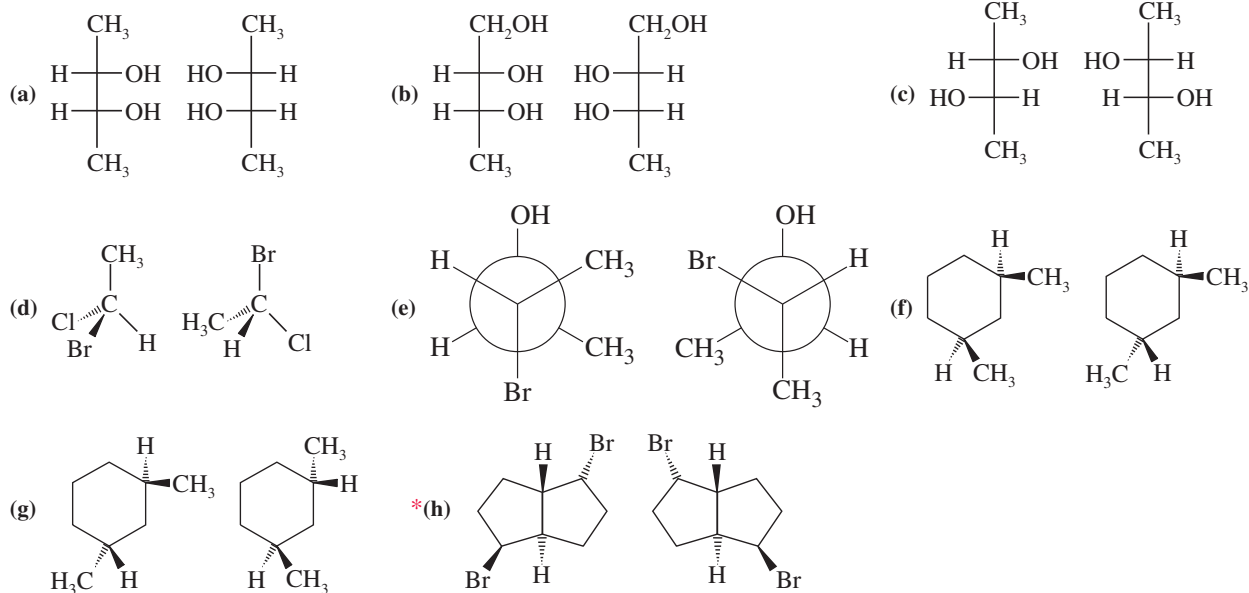
5-28 Convierta las siguientes fórmulas en perspectiva a proyecciones de Fischer.



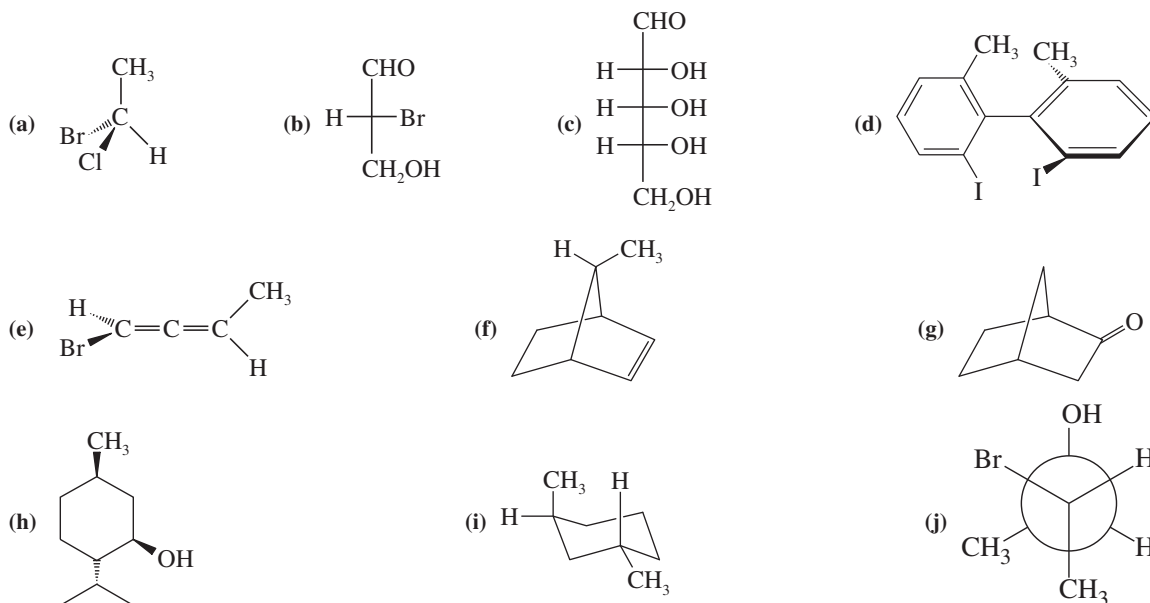
5-29 Convierta las siguientes proyecciones de Fischer a fórmulas en perspectiva.



5-30 Diga las relaciones estereoquímicas entre cada par de estructuras. Por ejemplo: mismo compuesto, isómeros estructurales, enantiómeros, diastereómeros.



5-31 Dibuje el enantiómero, si lo hay, de cada estructura.



5-32 Calcule los giros específicos de las siguientes muestras, tomadas a 25 °C utilizando la línea D del sodio.

- (a) 1.00 g de muestra se disuelve en 20.0 mL de etanol. Luego 5.00 mL de esta disolución se coloca en un polarímetro de 20.0 cm. El giro observado es de 1.25° en sentido opuesto a las manecillas del reloj.
- (b) 0.050 g de muestra se disuelve en 2.0 mL de etanol, y esta disolución se coloca en un polarímetro de 2.0 cm. El giro observado es de 0.043° en el sentido de las manecillas del reloj.

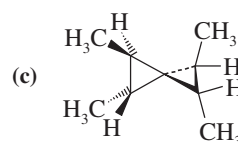
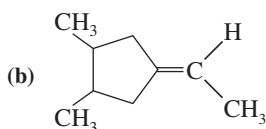
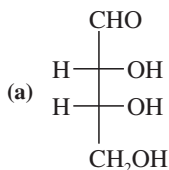
5-33 El ácido (+)-tartárico tiene un giro específico de +12.0°. Calcule el giro específico de una mezcla 68 por ciento de ácido (+)-tartárico y 32 por ciento de ácido (–)-tartárico

5-34 El giro específico del (S)-2-yodobutano es +15.90°.

- (a) Dibuje la estructura del (S)-2-yodobutano.
- (b) Prediga el giro específico del (R)-2-yodobutano.
- (c) Determine la composición porcentual de una mezcla de (R) y (S)-2-yodobutano con un giro específico de –7.95°.

***5-35** Para cada estructura,

1. Dibuje todos los estereoisómeros.
2. Marque cada estructura como quiral o aquiral.
3. Mencione las relaciones entre los estereoisómeros (enantiómeros, diasterómeros).



***5-36** Dibuje todos los estereoisómeros del 1,2,3-trimetilciclopentano, y mencione las relaciones entre ellos.

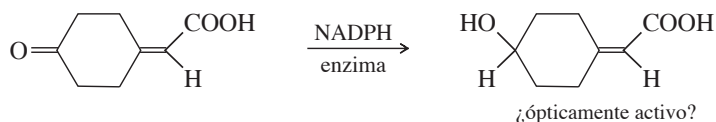
***5-37** Si cree que sabe todas las definiciones, intente este problema difícil.

- (a) Dibuje todos los estereoisómeros del 2,3,4-tribromopentano. (Utilizar proyecciones de Fischer puede resultarle útil.) Debe encontrar dos estructuras meso y un par de enantiómeros.
- (b) Marque con un asterisco los átomos de carbono asimétricos y désígnelos como (R) o (S).
- (c) En las estructuras meso, muestre cómo el C3 no es asimétrico, ni es un centro quiral, pero es un estereocentro.
- (d) En los enantiómeros, muestre cómo el C3 no es un estereocentro de este diasterómero.

***5-38** El 3,4-dimetilpent-1-eno tiene la fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Cuando el (R)-3,4-dimetilpent-1-eno puro se trata con hidrógeno sobre un catalizador de platino, el producto es (S)-2,3-dimetilpentano.

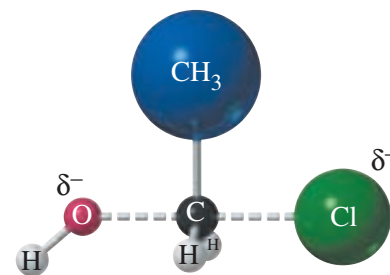
- (a) Escriba la ecuación de esta reacción. Muestre la estereoquímica del reactivo y el producto.
- (b) ¿El centro quiral mantuvo su configuración durante esta hidrogenación, o se invirtió?
- (c) El reactivo es nombrado como (R), pero el producto es nombrado como (S). ¿Este cambio de nombre implica un cambio en la disposición espacial de los grupos alrededor del centro quiral? Entonces, ¿por qué el nombre cambia de (R) a (S)?
- (d) ¿Qué tan útil es la designación (R) o (S) para predecir el signo de un giro óptico? ¿Puede predecir el signo del giro del reactivo?, ¿del producto? (Pista de Julieta Capuleto: “¿Qué tiene un nombre? A eso que llamamos rosa, con cualquier otro nombre tendría el mismo aroma fresco”).

- *5-39** Una estudiante de posgrado estudiaba las reducciones enzimáticas de las ciclohexanonas cuando encontró algunas características químicas interesantes. Cuando utilizó una enzima y NADPH para reducir la siguiente cetona, se sorprendió al descubrir que el producto era ópticamente activo. Cuidadosamente volvió a purificar el producto para que no estuviera presente ninguna enzima, NADPH u otros contaminantes. Aún así, el producto era ópticamente activo.



- (a) ¿El producto tiene algún átomo de carbono asimétrico u otros estereocentros?
- (b) ¿El producto es capaz de mostrar actividad óptica? Si es así, explique cómo.
- (c) Si esta reacción pudiera llevarse a cabo utilizando H_2 y un catalizador de níquel, ¿el producto sería ópticamente activo? Explique su respuesta.
- *5-40** D-(–)-eritrosa tiene la fórmula $HOCH_2-CH(OH)-CH(OH)-CHO$, y la D en su nombre implica que puede ser degradada a D-(+)-gliceraldehído. El (–) de su nombre implica que la D-(–)-eritrosa es ópticamente activa (levógira). Cuando la D-(–)-eritrosa se reduce (utilizando H_2 y un catalizador de níquel), se obtiene un producto ópticamente inactivo de fórmula $HOCH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH_2OH$. A partir de la configuración absoluta del D-(+)-gliceraldehído (sección 5-14), determine la configuración absoluta de la D-(–)-eritrosa.
- *5-41** La definición original de *meso* es “compuesto aquiral que tiene diastereómeros quirales”. La definición práctica es “compuesto aquiral que tiene centros quirales (por lo general átomos de carbono asimétricos)”. La definición práctica es mucho más sencilla de aplicar, ya que no tenemos que imaginar todos los diastereómeros quirales posibles del compuesto. Sin embargo, la definición práctica no es tan completa como la definición original.
- (a) Muestre cómo el *cis*-cicloocteno se define como un compuesto *meso*, según la definición original, pero no de acuerdo con nuestra definición práctica (vea la figura 5-18).
- (b) Vea si puede construir un aleno doble que sea aquiral, aunque tenga diastereómeros quirales, y por lo tanto sea un compuesto *meso* según la definición original. La estructura de un aleno no es la de un centro quiral, pero puede ser un *eje quiral*.

HALUROS DE ALQUILO: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA Y ELIMINACIÓN



6-1

Introducción

Nuestro estudio de la química orgánica está organizado en familias de compuestos clasificados por sus grupos funcionales.

En este capítulo consideraremos las propiedades y reacciones de los haluros de alquilo. Utilizaremos los haluros de alquilo para presentar la sustitución nucleofílica y la eliminación, dos de los tipos más importantes de reacciones en la química orgánica. La estereoquímica (capítulo 5) jugará el rol más importante cuando estudiemos estas reacciones. Muchas otras reacciones presentan similitudes con la sustitución nucleofílica y la eliminación, y utilizaremos las técnicas presentadas en este capítulo para estudiar las reacciones orgánicas.

Existen tres clases principales de compuestos orgánicos halogenados: los haluros de alquilo, los haluros de vinilo y los haluros de arilo. Un **haluro de alquilo** simplemente tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono con hibridación sp^3 de un grupo alquilo. Un **haluro de vinilo** tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono de un alqueno con hibridación sp^2 . Un **haluro de arilo** tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono con hibridación sp^2 de un anillo aromático. La química de los haluros de vinilo y de los haluros de arilo es diferente a la de los haluros de alquilo, debido a que su enlace e hibridación son diferentes. En capítulos posteriores consideraremos las reacciones de los haluros de vinilo y de arilo. Aquí presentaremos las estructuras de algunos haluros de alquilo, de vinilo y de arilo representativos, con sus nombres y usos más comunes.

Haluros de alquilo

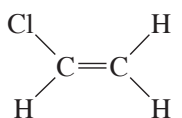
CHCl_3
cloroformo
disolvente

CHClF_2
Freón-22®
refrigerante

$\text{CCl}_3\text{—CH}_3$
1,1,1-tricloroetano
fluido de limpieza

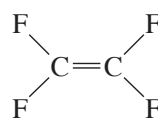
$\text{CF}_3\text{—CHClBr}$
Halotano
anestésico no inflamable

Haluros de vinilo



cloruro de vinilo

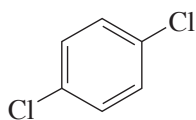
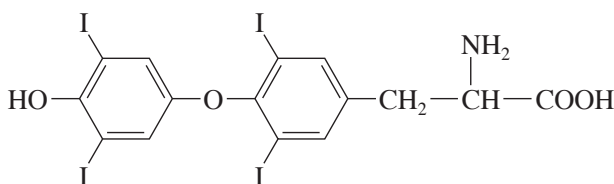
monómero del poli(cloruro de vinilo)



tetrafluoroetileno (TFE)

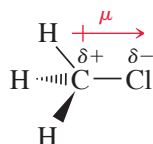
monómero del Teflón®

Haluros de arilo

para-diclorobenceno
naftalinatiroxina
hormona tiroidea

■ FIGURA 6-1

Clorometano y su mapa de potencial electrostático (MPE). El enlace polar C—Cl se ve en el MPE como una región rica en densidad electrónica (rojo) alrededor del cloro, y una región pobre en densidad electrónica (azul) alrededor de los átomos de carbono e hidrógeno.



clorometano

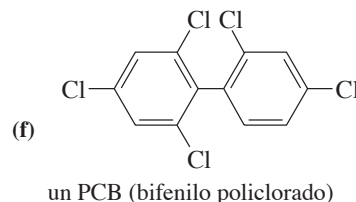
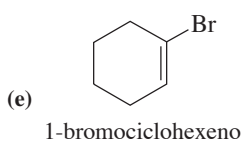
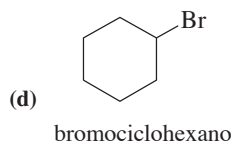


MPE del clorometano

El enlace carbono-halógeno de un haluro de alquilo es polar debido a que los átomos de los halógenos son más electronegativos que los átomos de carbono. La mayoría de las reacciones de los haluros de alquilo resultan de la ruptura de este enlace polarizado. El mapa de potencial electrostático del clorometano (figura 6-1) muestra una densidad electrónica más alta (rojo) alrededor del átomo de cloro y una densidad electrónica relativamente baja (azul) alrededor de los átomos de carbono e hidrógeno. El átomo de carbono tiene una carga parcial positiva, lo que lo hace hasta cierto punto electrofílico. Un nucleófilo puede atacar a este carbono electrofílico, y el átomo del halógeno puede salir como un ion haluro, quedándose con el par de electrones de enlace. Al actuar como un grupo saliente, el halógeno puede ser eliminado del haluro de alquilo, o puede ser reemplazado (sustituido) por una amplia variedad de grupos funcionales. Esta versatilidad permite a los haluros de alquilo actuar como intermediarios en la síntesis de muchos otros grupos funcionales.

PROBLEMA 6-1

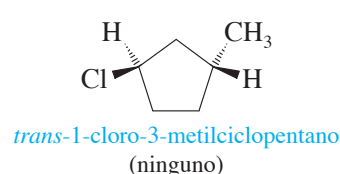
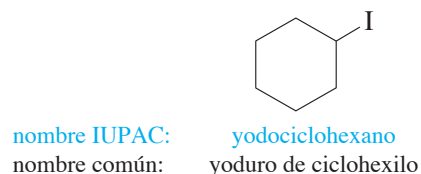
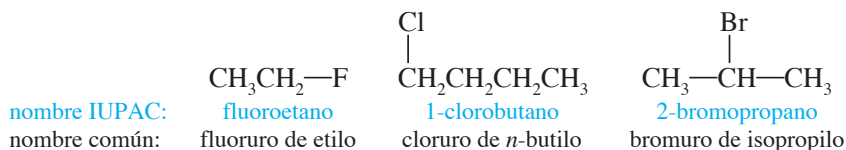
Clasifique cada compuesto como haluro de alquilo, haluro de vinilo o haluro de arilo.



6-2

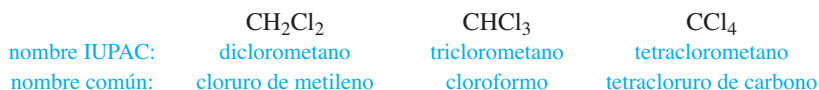
Nomenclatura
de los haluros
de alquilo

Hay dos formas de nombrar a los haluros de alquilo. La nomenclatura sistemática (IUPAC) trata a los haluros de alquilo como un alcano con un sustituyente *halo-*: el flúor es mencionado como *fluoro-*, el cloro como *chloro-*, el bromo como *bromo-* y el yodo como *iodo-*. El resultado es el nombre sistemático **haloalcano**, como en el 1-clorobutano o 2-bromopropano. Los nombres comunes o “triviales” se forman mencionando al haluro y luego al grupo alquilo, como en el caso del “bromuro de isopropilo”. Éste es el origen del término *haluro de alquilo*. Los nombres comunes sólo son útiles para los haluros de alquilo simples, como los siguientes:





Algunos de los halometanos han adquirido nombres comunes que no están claramente relacionados con sus estructuras. Un compuesto de fórmula CH_2X_2 (un grupo metileno con dos halógenos) se conoce como *haluro de metileno*; a un compuesto de fórmula CHX_3 se le llama *haloformo*; y a un compuesto de fórmula CX_4 se le denomina *tetrahaluro de carbono*.

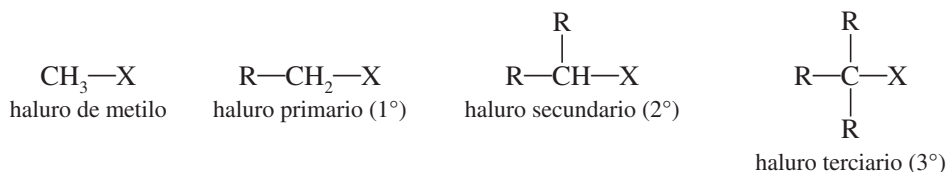


PROBLEMA 6-2

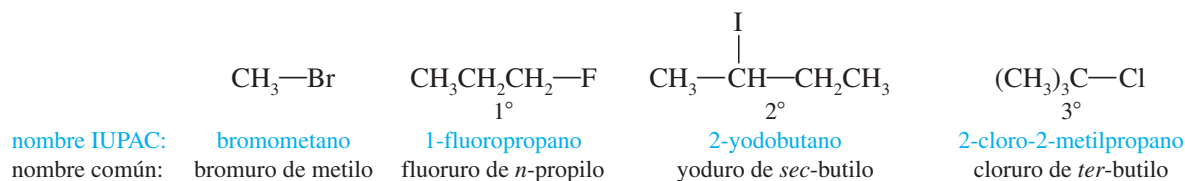
Dé las estructuras de los siguientes compuestos.

- | | |
|---|-----------------------------------|
| (a) yoduro de metileno | (b) tetrabromuro de carbono |
| (c) 3-bromo-2-metilpentano | (d) yodoformo |
| (e) 2-bromo-3-etil-2-metilhexano | (f) bromuro de isobutilo |
| (g) <i>cis</i> -1-fluoro-3-(fluorometil)ciclohexano | (h) cloruro de <i>ter</i> -butilo |

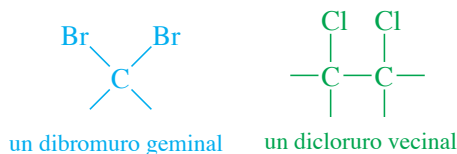
Los haluros de alquilo se clasifican de acuerdo a la naturaleza del átomo de carbono enlazado al halógeno. Si el carbono que tiene al halógeno está enlazado a un átomo de carbono, éste es primario (1°) y el haluro de alquilo es un **haluro primario**. Si dos átomos de carbono están enlazados al carbono que tiene al halógeno, es secundario (2°) y el compuesto es un **haluro secundario**. Un **haluro terciario** (3°) posee tres átomos de carbono enlazados al carbono que tiene al halógeno. Si el átomo de carbono que tiene al halógeno es un grupo metilo (no está enlazado con otros átomos de carbono), el compuesto es un *haluro de metilo*.



Ejemplos



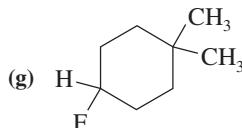
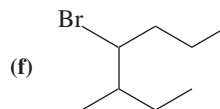
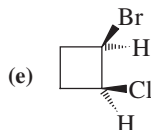
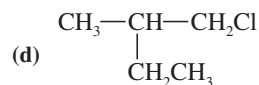
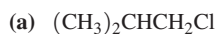
Un **dihaluro geminal** (del latín, *geminus* “gemelo”) tiene los dos átomos de halógeno enlazados al mismo átomo de carbono. Un **vicinal dihalide** (del latín, *vicinus*, “vecinos”) tiene los dos halógenos enlazados a átomos de carbono adyacentes.



PROBLEMA 6-3

Para cada uno de los siguientes compuestos,

1. Dé el nombre IUPAC.
2. Dé el nombre común (si es posible).
3. Clasifique el compuesto como haluro de metilo, primario, secundario o terciario.

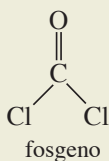
**6-3 6-3A Solventes****Usos comunes de los haluros de alquilo**

Los haluros de alquilo se utilizan principalmente como disolventes de aplicación industrial y doméstica. El tetracloruro de carbono (CCl_4) se utilizaba para el lavado en seco, como eliminador de manchas y para otras clases de limpieza doméstica. Sin embargo, este compuesto es tóxico y cancerígeno (ocasiona cáncer), por lo que los nuevos productos para la limpieza en seco utilizan ahora 1,1,1-tricloroetano y otros disolventes.

El cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y el cloroformo (CHCl_3) también son buenos disolventes para la limpieza y desengrasado. El cloruro de metileno antes se utilizaba para extraer la cafeína del café y producir café descafeinado. La preocupación por las trazas de residuos de cloruro de metileno en el café, hizo que los productores utilizaran dióxido de carbono líquido en su lugar. El cloroformo es más tóxico y carcinógeno que el cloruro de metileno, y ha sido reemplazado por éste último y otros disolventes en la mayoría de los desengrasantes industriales y removedores de pinturas.

Incluso los disolventes halogenados más seguros, como el cloruro de metileno y el 1,1,1-tricloroetano, deben utilizarse con cuidado. Todos son potencialmente tóxicos y carcinógenos, y disuelven los ácidos grasos que protegen la piel, ocasionando un tipo de dermatitis.

El cloroformo puede convertirse en fosgeno, un cloruro de ácido muy reactivo, en presencia de oxígeno a temperatura ambiente. El fosgeno es extremadamente tóxico debido a que reacciona con muchas moléculas biológicas y las desactiva. Algunas veces se añade una pequeña cantidad de alcohol a los contenedores de cloroformo para destruir cualquier fosgeno que pudiera formarse.

**6-3B Reactivos**

Muchas síntesis utilizan haluros de alquilo como materias primas para formar moléculas más complejas. La conversión de haluros de alquilo en reactivos organometálicos (compuestos que contienen enlaces carbono-metal) es una herramienta especialmente útil en la síntesis orgánica. En la sección 10-8 estudiaremos la formación de los compuestos organometálicos.

6-3C Anestésicos

El cloroformo (CHCl_3) fue la primera sustancia que se descubrió que producía anestesia general, lo que trajo nuevas posibilidades para cirugías cuidadosas con pacientes inconscientes y relajados. Sin embargo, el cloroformo es tóxico y cancerígeno, y pronto dejó de utilizarse para cambiar a anestésicos más seguros como el éter dietílico. Un haluro de alquilo mixto, CF_3CHBrCl (el cual lleva el nombre comercial de Halotano), es un anestésico halogenado menos tóxico. El cloruro de etilo se utiliza como anestésico local para intervenciones menores. Cuando se rocía sobre la piel, se evapora (pe 12°C) y enfría el área, lo cual mejora el efecto anestésico.

6-3D Freones: refrigerantes y agentes espumantes

Los **freones** (también conocidos como *clorofluorocarbonos*, o CFC) son haloalcanos que fueron desarrollados para sustituir al amoníaco como gas refrigerante. El amoníaco es tóxico, y los refrigeradores con fugas con frecuencia mataban a la gente que trabajaba o dormía cerca de ellos. El Freón-12[®], CCl_2F_2 , en alguna ocasión fue el refrigerante más usado. Los freones con puntos de ebullición bajos (como el Freón-11[®], CCl_3F) se utilizaban como *agentes espumantes* que se añadían a los plásticos para que al evaporarse se formara una espuma que después se endurecía. La liberación de los freones en la atmósfera ha generado preocupación por sus reacciones con la capa de ozono que protege a la Tierra. Los CFC se extienden gradualmente en la estratósfera, donde los átomos de cloro catalizan la descomposición del ozono (O_3) en oxígeno (O_2). La mayoría de los científicos culpan a los freones por acelerar la reducción de la capa de ozono y por el “agujero” en dicha capa que se detectó sobre el Polo Sur.

Los tratados internacionales han limitado la producción futura y el uso de freones que destruyen el ozono. El Freón-12 fue sustituido por hidrocarburos de bajo punto de ebullición o por dióxido de carbono en las latas de aerosol. En los refrigeradores y aires acondicionados de los automóviles, el Freón-12 fue sustituido por Freón-22[®], CHClF_2 . Los freones con enlaces C—H como el Freón-22), llamados HCFC, en general se destruyen a menores alturas, antes de que lleguen a la estratósfera. El propano, el CO_2 y el HCFC-123 (CHCl_2CF_3) se utilizan como sustituyentes del Freón-11 para la fabricación de espumas plásticas.

6-3E Pesticidas

Los haluros de alquilo han contribuido a la salud de los seres humanos por su función como insecticidas. Desde la antigüedad, la gente ha muerto de hambruna o por enfermedades ocasionadas o transmitidas por mosquitos, pulgas, piojos y otros insectos. La “muerte negra” de la Edad Media arrasó con casi un tercio de la población de Europa por la peste bubónica transmitida por las pulgas. Regiones completas de África y América tropical estaban deshabitadas y no habían sido exploradas ya que la gente no podía sobrevivir a las enfermedades transmitidas por los insectos, como la malaria, fiebre amarilla y la enfermedad del sueño.

En el siglo XIX se desarrollaron compuestos de arsénico, nicotina y otros insecticidas crudos, pero estos compuestos son tan tóxicos para las aves, animales y personas, como lo son para los insectos. Su uso es extremadamente peligroso, sin embargo, un insecticida peligroso seguía siendo preferible ante la posibilidad de morir por una enfermedad o inanición.

La guerra contra los insectos cambió de manera radical en 1939 con el descubrimiento del DDT (figura 6-2). El DDT muy tóxico para los insectos, pero su toxicidad para los mamíferos es bastante baja. Se necesita aproximadamente una onza (28 gramos) de DDT para matar a una persona, pero la misma cantidad de insecticida protege un acre (4.047 m²) de tierra contra las langostas o mosquitos. En 1970, la U.S. National Academy of Sciences (Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos) informó que “en poco más de dos décadas el DDT había evitado 500 millones de muertes por malaria”. Se lograron avances parecidos contra los mosquitos transmisores de la fiebre amarilla y contra las moscas tse-tsé, transmisoras de la enfermedad del sueño. Al espolvorear DDT en el cuerpo, la gente se protegía contra el tifus transmitido por los piojos, y al espolvorearlo en las madrigueras de roedores controlaban la amenaza de la plaga.

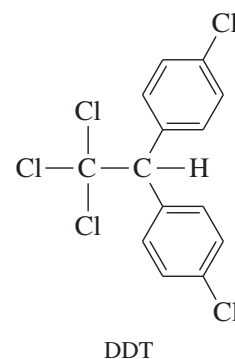
Como sucede con muchos inventos, el DDT presentó efectos colaterales no deseados. Es un insecticida de larga duración y sus residuos se acumulan en el ambiente. El uso generalizado del DDT como insecticida agrícola desarrolló concentraciones importantes de éste en la fauna y flora, lo que ocasionó la disminución de muchas especies. En 1972 la U.S. Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) prohibió el uso del DDT como insecticida agrícola. Sin embargo, aún se utiliza en lugares donde las enfermedades transmitidas por insectos son una amenaza para la vida de los seres humanos. Los mosquiteros para cama tratados con DDT todavía son la protección más económica y efectiva contra la malaria, y rociar cuidadosamente DDT alrededor de las casas y en las madrigueras de roedores.

Se han desarrollado muchos otros insecticidas clorados. Algunos de ellos también se acumulan en el ambiente, y gradualmente producen efectos nocivos en la fauna y flora. Otros pueden utilizarse con pocos efectos adversos si se aplican de manera adecuada. Debido a sus efectos tóxicos persistentes, los insecticidas clorados casi no se utilizan en la agricultura. Por



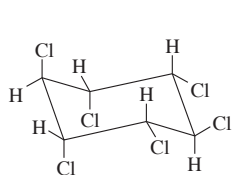
Uso del inhalador de cloroformo de Dubois para producir el efecto anestésico durante una cirugía, aproximadamente de 1850.

Los compuestos halogenados permanecen en el ambiente porque resisten la descomposición provocada por las bacterias del suelo que degradan el material orgánico. Muchos de ellos son químicamente inactivos e insolubles en agua, lo que evita la degradación bacteriana. Sin embargo, hay cepas de bacterias que pueden utilizar compuestos halogenados como fuente de alimento.

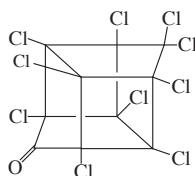


■ **FIGURA 6-2**
Estructura del DDT, DicloroDifenilTricloroetano, o 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(p-clorofenil)etano. El DDT fue el primer insecticida clorado. Su uso sirvió para que muchos lugares del mundo estuvieran libres de enfermedades propagadas por insectos y para evitar la inanición, pero se ha acumulado en el ambiente.

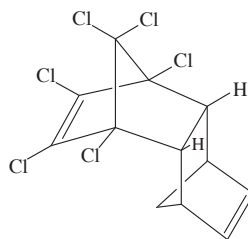
lo general se utilizan cuando se necesita un insecticida potente para proteger la vida o la propiedad. Por ejemplo, el lindano se utiliza en champús para matar los piojos, y el clordano para proteger construcciones de madera de las termitas. A continuación aparecen las estructuras de algunos insecticidas clorados.



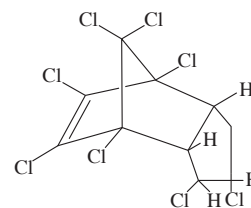
lindano



kepona



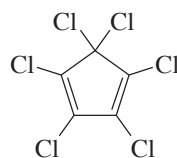
aldrin



clordano

PROBLEMA 6-4

La kepona y el clordano se sintetizan a partir del hexaclorociclopentadieno y otros compuestos formados por anillos de cinco miembros. Muestre cómo estos dos pesticidas están formados por dos anillos de cinco miembros.

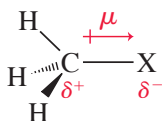


hexaclorociclopentadieno

6-4

Estructura de los haluros de alquilo

En un haluro de alquilo, el átomo de halógeno está enlazado a un átomo de carbono con hibridación sp^3 . El halógeno es más electronegativo que el carbono, y el enlace $C-X$ está polarizado con una carga parcial positiva sobre el carbono y una carga parcial negativa sobre el halógeno.



$$\mu = 4.8 \times \delta \times d$$

donde δ es la separación de carga, y d es la longitud de enlace.

Las electronegatividades de los halógenos *aumentan* en el orden.

	I	<	Br	<	Cl	<	F
electronegatividad:	2.7		3.0		3.2		4.0

Las longitudes de enlace carbono-halógeno *aumentan* conforme los átomos del halógeno se vuelven más grandes (más que los radios atómicos) en el orden

	C—F	<	C—Cl	<	C—Br	<	C—I
longitud de enlace:	1.38 Å		1.78 Å		1.94 Å		2.14 Å

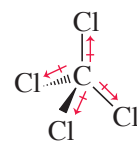
Estos dos efectos son opuestos entre sí; los halógenos más grandes tienen enlaces más grandes pero tienen electronegatividades más débiles. El resultado global es que los momentos dipolares de enlace aumentan en el orden

	C—I	<	C—Br	<	C—F	<	C—Cl
momento dipolar, μ :	1.29 D		1.48 D		1.51 D		1.56 D

TABLA 6-1

Momentos dipolares moleculares de los haluros de metilo

X	CH ₃ X	CH ₂ X ₂	CHX ₃	CX ₄
F	1.82 D	1.97 D	1.65 D	0
Cl	1.94 D	1.60 D	1.03 D	0
Br	1.79 D	1.45 D	1.02 D	0
I	1.64 D	1.11 D	1.00 D	0



tetracloruro de carbono

Un momento dipolar *molecular* es la suma vectorial de los momentos dipolares de enlace individuales. No es sencillo predecir los momentos dipolares moleculares, ya que dependen de los ángulos de enlace y otros factores que varían con cada molécula. La tabla 6-1 presenta los momentos dipolares de los metanos halogenados medidos experimentalmente. Observe cómo los cuatro enlaces polares de los tetrahaluros de carbono, orientados simétricamente, se cancelan para dar un momento dipolar molecular igual a cero.

PROBLEMA 6-5

Para cada par de compuestos, prediga cuál tiene el momento dipolar molecular más grande y explique su razonamiento.

- cloruro de etilo o yoduro de etilo
- 1-bromopropano o ciclopropano
- ciclopenteno o *trans*-but-2-eno

6-5A Puntos de ebullición

Dos clases de fuerzas intermoleculares influyen en los puntos de ebullición de los haluros de alquilo. La fuerza de London es la atracción intermolecular más intensa que experimentan los haluros de alquilo. Las fuerzas de London son atracciones *superficiales* que resultan de los dipolos temporales coordinados. Las moléculas con grandes áreas superficiales tienen atracciones de London más intensas, lo que genera puntos de ebullición más elevados. Las atracciones dipolo-dipolo (que se deben al enlace polar C—X) también afectan a los puntos de ebullición, pero en menor medida.

Las moléculas con masas moleculares más grandes por lo general tienen puntos de ebullición más elevados, ya que son más pesados (y por lo tanto se mueven menos), y tienen áreas superficiales más grandes. Las áreas superficiales de los haluros de alquilo varían de acuerdo con las áreas superficiales de los halógenos. Podemos tener una idea de las áreas superficiales relativas de los átomos de halógenos si consideramos sus radios de van der Waals. La figura 6-3 muestra que un fluoruro de alquilo tiene casi la misma área superficial que el alcano correspondiente; en consecuencia, sus fuerzas de atracción de London son parecidas. Sin embargo, el fluoruro de alquilo tiene un momento dipolar más grande, por lo que las fuerzas de atracción totales son ligeramente mayores en el fluoruro de alquilo, lo que hace que tenga un punto de ebullición más elevado. Por ejemplo, el punto de ebullición del *n*-butano es 0 °C, mientras que el del fluoruro de *n*-butilo es 33 °C.

Los otros halógenos son mucho más grandes que el flúor, lo que les da un área superficial más grande y eleva los puntos de ebullición de sus haluros de alquilo. Con un punto de ebullición de 78 °C, el cloruro de *n*-butilo muestra la influencia de que el cloro tenga un área superficial mucho más grande. Esta tendencia continúa con el bromuro de *n*-butilo (pe 102 °C) y el yoduro de *n*-butilo (pe 131 °C). La tabla 6-2 presenta los puntos de ebullición y las densidades de algunos haluros de alquilo simples. Observe que los compuestos con formas ramificadas más esféricas tienen puntos de ebullición más bajos, como resultado de áreas superficiales más pequeñas. Por ejemplo, el bromuro de *n*-butilo tiene un punto de ebullición de 102 °C, mientras que el bromuro de *ter*-butilo, que es más esférico, tiene un punto de ebullición de sólo 73 °C. Este efecto es similar al que vimos con los alcanos.

PROBLEMA 6-6

Para cada par de compuestos prediga cuál es el que tiene un punto de ebullición más elevado. Revise la tabla 6-2 para que vea si su predicción fue correcta, y luego explique por qué ese compuesto tiene el punto de ebullición más alto.

- bromuro de isopropilo y bromuro de *n*-butilo
- cloruro de isopropilo y bromuro de *ter*-butilo
- 1-bromobutano y 1-clorobutano

6-5

Propiedades físicas de los haluros de alquilo

Halógeno	Radio de van der Waals (10^{-8} cm)
F	1.35
Cl	1.8
Br	1.95
I	2.15
H (como comparación)	1.2

fluoruro de etilo, pe -38°C cloruro de etilo, pe 12°C bromuro de etilo, pe 38°C yoduro de etilo, pe 72°C **FIGURA 6-3**

Representaciones espaciales de los haluros de etilo. Los halógenos más pesados son más grandes y tienen áreas superficiales mucho más grandes. Como resultado, los puntos de ebullición de los haluros de etilo aumentan en el orden $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$.

TABLA 6-2

Propiedades físicas de los haluros de alquilo

Compuesto	Masa molecular	Punto de ebullición ($^{\circ}\text{C}$)	Densidad (g/mL)
CH_3-F	34	-78	
CH_3-Cl	50.5	-24	0.92
CH_3-Br	95	4	1.68
CH_3-I	142	42	2.28
CH_2Cl_2	85	40	1.34
CHCl_3	119	61	1.50
CCl_4	154	77	1.60
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{F}$	48	-38	0.72
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Cl}$	64.5	12	0.90
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Br}$	109	38	1.46
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{I}$	156	72	1.94
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{F}$	62	3	0.80
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$	78.5	47	0.89
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Br}$	123	71	1.35
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{I}$	170	102	1.75
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{Cl}$	78.5	36	0.86
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{Br}$	123	59	1.31
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{I}$	170	89	1.70
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{F}$	76	33	0.78
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$	92.5	78	0.89
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Br}$	137	102	1.28
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{I}$	184	131	1.62
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Cl}$	92.5	52	0.84
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}$	137	73	1.23
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{I}$	184	100	1.54

6-5B Densidades

La tabla 6-2 también presenta las densidades de los haluros de alquilo comunes. Al igual que sus puntos de ebullición, sus densidades siguen una tendencia predecible. Los fluoruros de alquilo y los cloruros de alquilo (aquellos con sólo un átomo de cloro) son menos densos que el agua (1.00 g/mL). Los cloruros de alquilo con dos o más átomos de cloro son más densos que el agua, y todos los bromuros y yoduros de alquilo también son más densos que el agua.

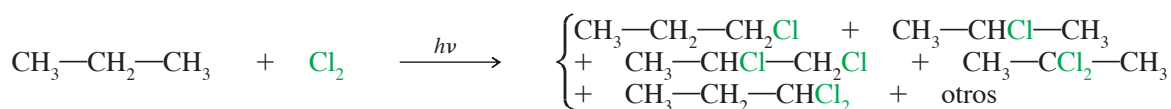
PROBLEMA 6-7

Cuando se agita agua con hexano, los dos líquidos se separan en dos fases. ¿Qué compuesto se encuentra en la fase superior y cuál en la fase del fondo? Cuando se agita agua con cloroformo, el resultado es parecido a un sistema de dos fases. De nuevo, ¿qué compuesto se encuentra en cada fase? Explique la diferencia en los dos experimentos. ¿Qué espera que suceda cuando se agita agua con etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)?

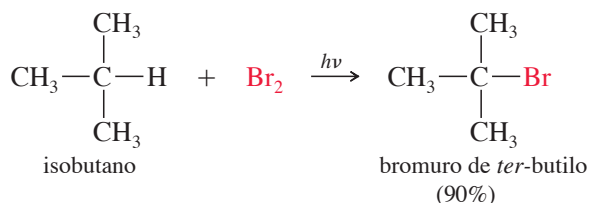
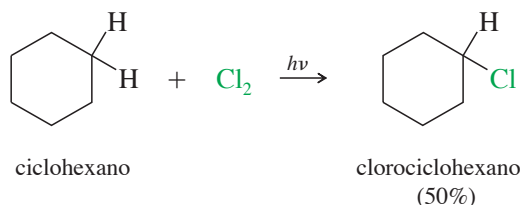
La mayoría de las síntesis de haluros de alquilo utilizan la química de grupos funcionales que aún no estudiamos. Por el momento, analizaremos la halogenación por radicales libres y sólo resumiremos otras síntesis de haluros de alquilo, con frecuencia más útiles. En capítulos posteriores estudiaremos las otras síntesis.

6-6**Preparación de haluros de alquilo****6-6A Halogenación por radicales libres**

Aunque en la sección 4-3 explicamos con todo detalle este mecanismo, la halogenación por radicales libres rara vez resulta un método efectivo para sintetizar haluros de alquilo. Por lo general se producen mezclas de productos, derivado de los distintos tipos de átomos de hidrógeno que pueden ser abstraídos. Además, es posible que más de un átomo de halógeno pueda reaccionar, lo que genera sustituciones nucleofílicas múltiples. Por ejemplo, la cloración del propano puede dar una mezcla compleja de productos.



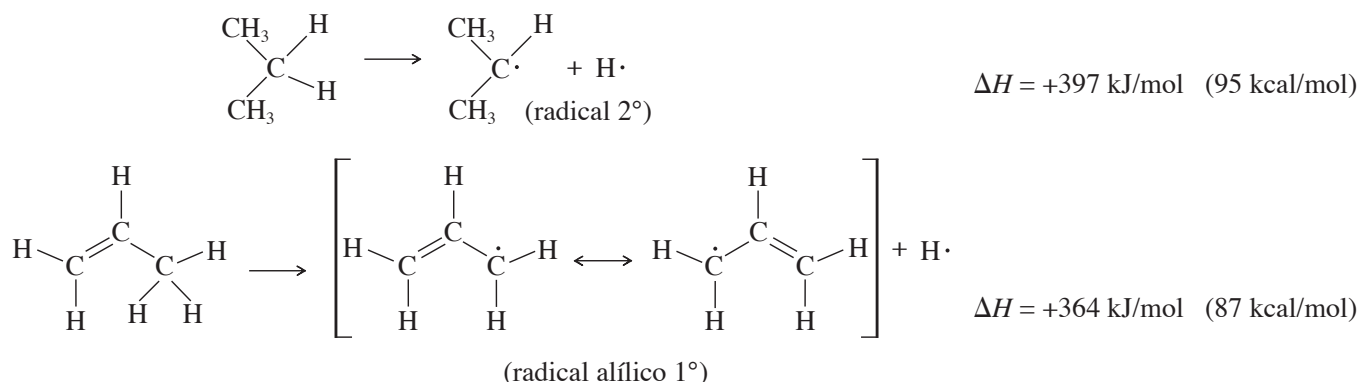
En la industria, la halogenación por radicales libres algunas veces resulta útil, ya que los reactivos son baratos, la mezcla de productos puede separarse por destilación y cada uno de los productos individuales se vende por separado. Sin embargo, en un laboratorio necesitamos un buen rendimiento de un producto en particular. La halogenación por radicales libres rara vez genera buena selectividad y rendimiento, por lo que pocas veces se utiliza en el laboratorio. Las síntesis de laboratorio que utilizan la halogenación por radicales libres por lo regular se limitan a compuestos especializados que generan un solo producto principal, como los siguientes ejemplos.



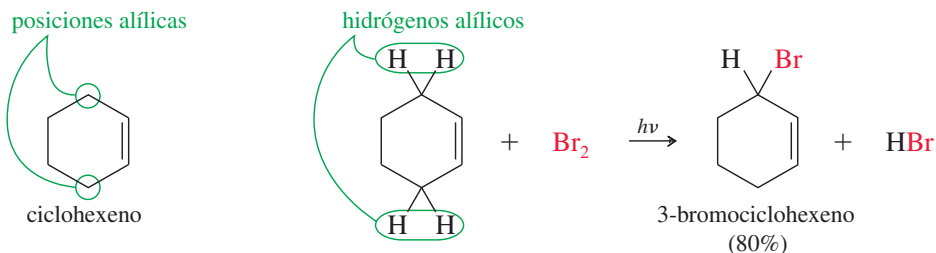
Todos los átomos de hidrógeno en el ciclohexano son equivalentes, y la cloración por radicales libres da un rendimiento utilizable de clorociclohexano. Es posible que se formen dicloruros y tricloruros, pero estas reacciones colaterales se controlan utilizando sólo una pequeña cantidad de cloro y ciclohexano en exceso. La bromación por radicales libres es muy selectiva (sección 4-14), y genera buenos rendimientos de productos que tienen un tipo de átomos de hidrógeno más reactivos que otros. El isobutano sólo tiene un átomo de hidrógeno terciario, y este átomo es preferentemente abstraído para dar un radical libre terciario. Sin embargo, en el laboratorio no solemos utilizar la halogenación por radicales libres, ya que tiende a estar plagada de mezclas de productos.

6-6B Bromación alílica

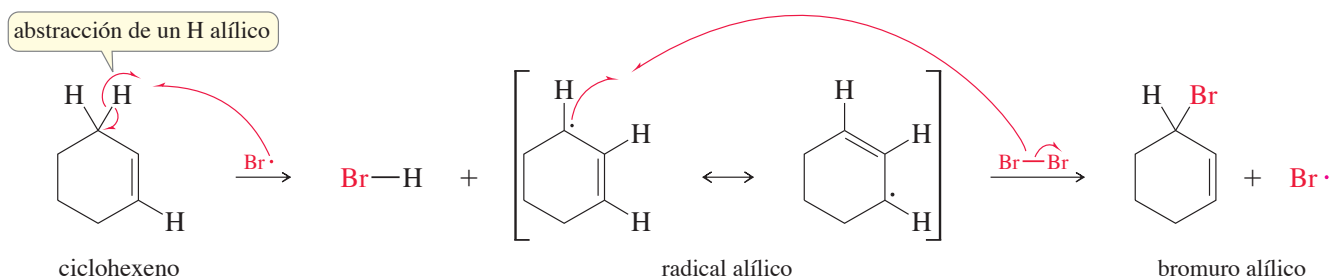
Aunque la halogenación por radicales libres es un método de síntesis deficiente en la mayoría de los casos, la bromación de alquenos por radicales libres puede llevarse a cabo de manera muy selectiva. Una posición **alílica** es un átomo de carbono próximo a un enlace doble carbono-carbono. Los intermediarios alílicos (cationes, radicales y aniones) se estabilizan por resonancia con el enlace doble, lo que permite que la carga o el radical esté deslocalizado. Las siguientes entalpías de disociación de enlace muestran que se necesita menos energía para formar un radical alílico primario estabilizado por resonancia, que un radical secundario típico.



Recuerde que en la sección 4-13C vimos que la bromación es muy selectiva, y que sólo se forma el radical más estable. Si hay un hidrógeno alílico, por lo general el radical alílico es el más estable de los que pudieran formarse. Por ejemplo, considere la bromación por radicales libres del ciclohexeno. Bajo las condiciones correctas, la bromación por radicales libres del ciclohexeno puede dar un buen rendimiento de 3-bromociclohexeno, en donde el bromo ha sustituido a un hidrógeno alílico del átomo de carbono próximo al enlace doble.



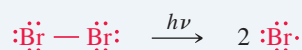
El mecanismo es parecido a las demás halogenaciones por radicales libres. Un radical bromo abstrae un átomo de hidrógeno alílico para generar un radical alílico estabilizado por resonancia. Este radical reacciona con Br_2 , regenerando un radical bromo que continúa la reacción en cadena.



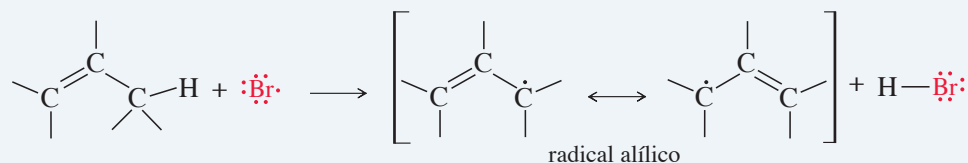
MECANISMO 6-1

Bromación alílica

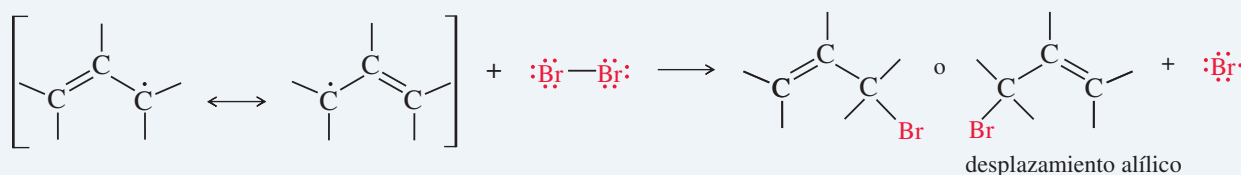
Paso de iniciación: el bromo absorbe la luz, ocasionando la formación de radicales.



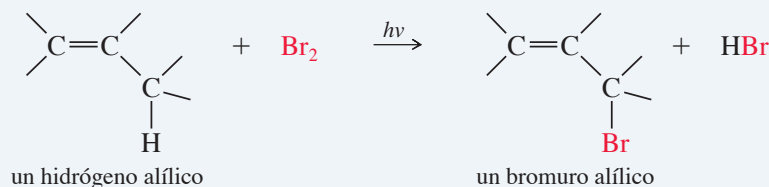
Primer paso de propagación: un radical bromo abstrae un hidrógeno alílico.



Segundo paso de propagación: cualquier carbono radical puede reaccionar con bromo.

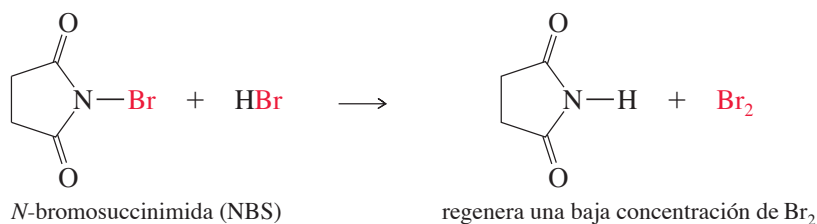


Reacción global



El mecanismo general para la bromación alílica muestra que cualquier extremo del radical alílico estabilizado por resonancia puede reaccionar con bromo para generar productos. En uno de los productos, el átomo de bromo aparece en la misma posición de donde se abstrajo el átomo de hidrógeno. El otro producto es el resultado de la reacción en el átomo de carbono que tiene al radical en la segunda forma resonante del radical alílico. Se dice que este segundo compuesto es el producto de un **desplazamiento alílico**.

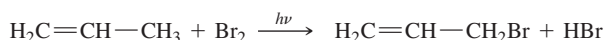
Para una bromación alílica eficiente debe evitarse una gran concentración de bromo, ya que éste puede adicionarse también al enlace doble (capítulo 8). La *N*-bromosuccinimida (NBS) se utiliza frecuentemente como fuente de bromo en las bromaciones por radicales libres, ya que se combina con el subproducto HBr para regenerar una baja concentración constante de bromo. No se necesita bromo adicional, debido a que la mayoría de los reactivos de NBS contienen trazas de Br₂ para iniciar la reacción.



En el capítulo 15 estudiaremos con más detalle la halogenación alílica.

PROBLEMA 6-8

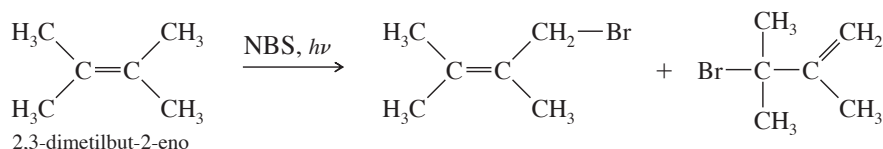
(a) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



(b) Utilice las entalpías de disociación de enlace que aparecen en la tabla 4-2 (página 138) para calcular el valor del ΔH° de cada uno de los pasos que muestra su mecanismo. (La EDE para el $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-\text{Br}$ es de aproximadamente 280 kJ/mol o 67 kcal/mol.) Calcule el valor global del ΔH° de la reacción. ¿Estos valores son consistentes con una reacción rápida en cadena por radicales libres?

PROBLEMA 6-9

La reacción del 2,3-dimetilbut-2-eno con N-bromosuccinimida (NBS), iniciada por luz, genera dos productos:

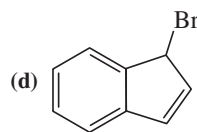
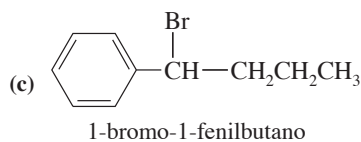


- (a) Escriba un mecanismo para esta reacción, mostrando cómo se generan los dos productos como consecuencia del intermediario estabilizado por resonancia.
- (b) La bromación del ciclohexeno mediante NBS sólo da un producto principal, como se aprecia en la página 224. Explique por qué no hay un segundo producto derivado de un desplazamiento alílico.

PROBLEMA 6-10

Muestre cómo podría utilizarse la halogenación por radicales libres para sintetizar los siguientes compuestos. En cada caso explique por qué esperamos obtener un solo producto principal.

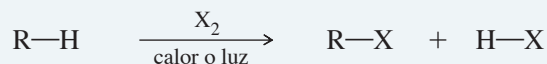
- (a) 1-cloro-2,2-dimetilpropano (cloruro de neopentilo)
- (b) 2-bromo-2-metilbutano



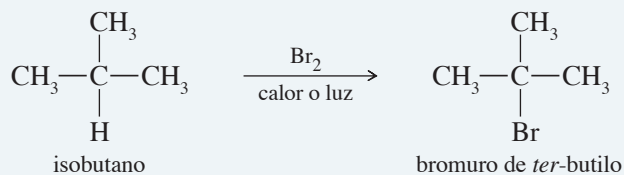
Lo que sigue es un resumen breve de los métodos más importantes para preparar haluros de alquilo. Muchos de ellos son más generales y más útiles que la halogenación por radicales libres. Más adelante en el libro estudiaremos varios de estos métodos (observe las referencias a la sección indicada). Éstos aparecen aquí para que pueda utilizar este resumen como referencia a lo largo del curso.

RESUMEN Métodos para preparar haluros de alquilo

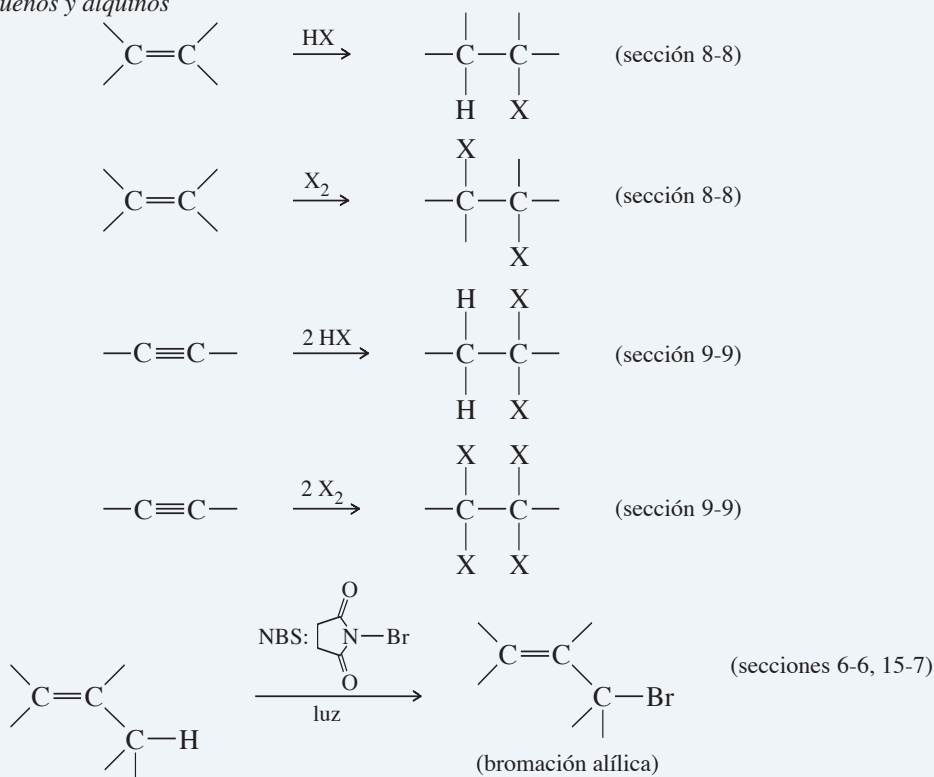
1. A partir de alcanos: halogenación por radicales libres (útil sólo en ciertos casos de síntesis) (secciones 4-13 y 6-6)



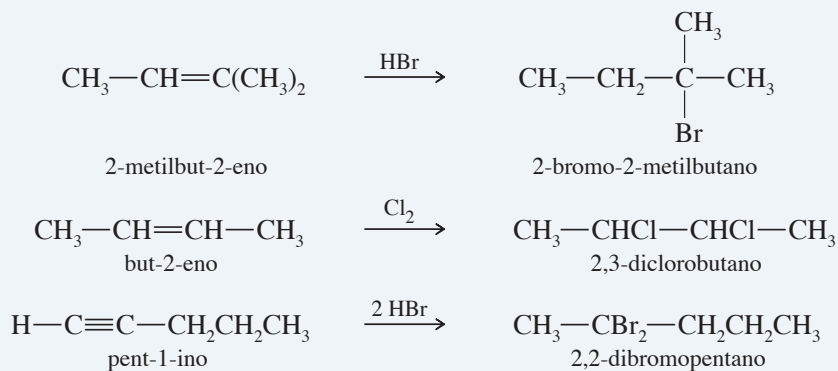
Ejemplo



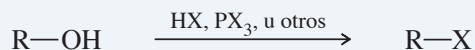
2. A partir de alquenos y alquinos



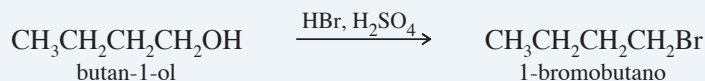
Ejemplos



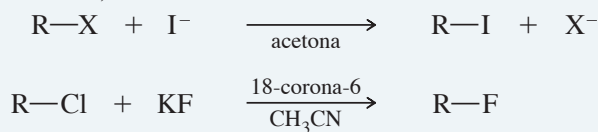
3. A partir de alcoholes (secciones 11-7, 11-8, 11-9)



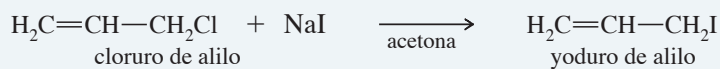
Ejemplo



4. A partir de otros haluros (sección 6-9)



Ejemplo



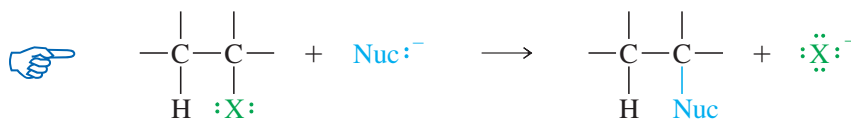
Reacciones de los
haluros de alquilo:
sustitución
nucleofílica y
eliminación

6-7

Los haluros de alquilo se convierten fácilmente en muchos otros grupos funcionales. El átomo del halógeno puede salir con su par de electrones de enlace para formar un ion haluro estable; decimos que un haluro es un buen **grupo saliente**. Cuando otro átomo reemplaza al ion haluro, la reacción es de **sustitución nucleofílica**. Cuando el ion haluro parte junto con otro átomo o ion (con frecuencia H^+), la reacción es de **eliminación**. En muchas eliminaciones, se pierde una molécula de $H-X$ del haluro de alquilo para generar un alqueno. Estas eliminaciones se conocen como **deshidrohalogenaciones**, ya que se elimina un haluro de hidrógeno del haluro de alquilo. Las reacciones de sustitución nucleofílica y eliminación con frecuencia compiten entre sí.

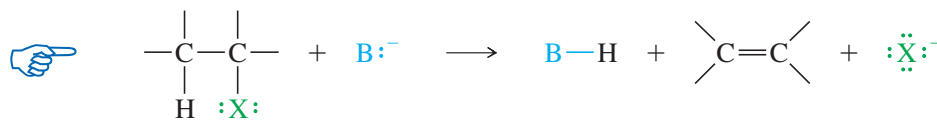
En una **sustitución nucleofílica**, un nucleófilo (Nuc^-) reemplaza a un grupo saliente ($:\ddot{\text{X}}^-$) de un átomo de carbono, utilizando un par de electrones no enlazados para formar un nuevo enlace con el átomo de carbono.

Sustitución nucleofílica



En una eliminación, se pierde tanto el ion haluro como otro sustituyente. Se forma un nuevo enlace π .

Eliminación

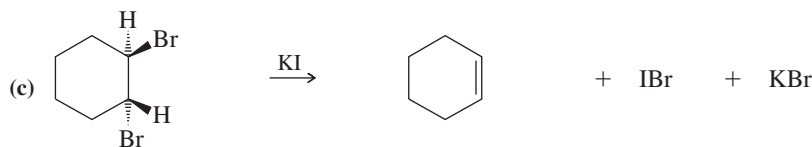
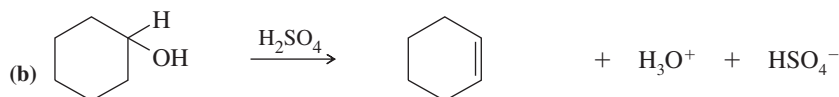
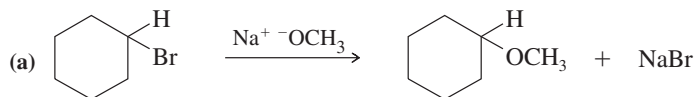


En la eliminación (una deshidrohalogenación), el reactivo ($B:^-$) reacciona como una base, abstrayendo un protón del haluro de alquilo. La mayoría de los nucleófilos también son básicos y pueden participar en una sustitución nucleofílica o eliminación, dependiendo del haluro de alquilo y las condiciones de la reacción.

Además de los haluros de alquilo, muchos otros tipos de compuestos experimentan reacciones de sustitución nucleofílica y eliminación. En este capítulo presentaremos las sustituciones nucleofílicas y eliminaciones, utilizando a los haluros de alquilo como ejemplos. En capítulos posteriores trataremos las sustituciones nucleofílicas y eliminaciones de otras clases de compuestos.

PROBLEMA 6-11

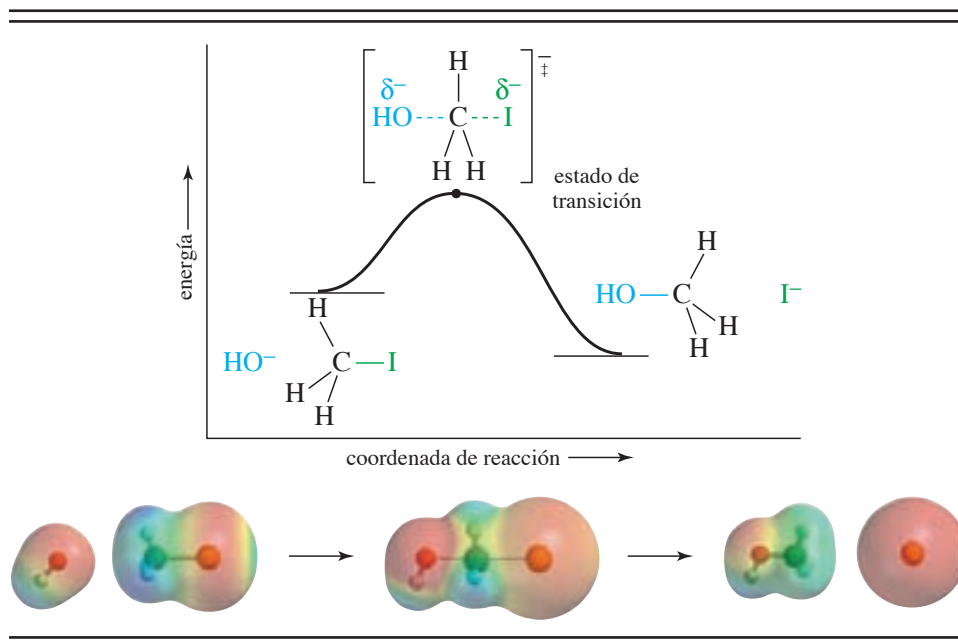
Clasifique cada reacción como una sustitución nucleofílica, eliminación, o ninguna. Identifique al grupo saliente y al nucleófilo (para las sustituciones nucleofílicas) o la base (para las eliminaciones).



■ FIGURA 6-4

El diagrama de energía de reacción para la reacción S_N2 del yoduro de metilo con el ion hidróxido muestra sólo un máximo de energía: el estado de transición. No hay intermediarios.

Los mapas de potencial electrostático de los reactivos, estado de transición y productos muestran que el nucleófilo con carga negativa (rojo) ataca a la región electrofílica (azul) del sustrato. En el estado de transición, la carga negativa (rojo) está deslocalizada sobre el nucleófilo y el grupo saliente. La carga negativa se va con el grupo saliente.



Esta sustitución nucleofílica de un paso es un ejemplo del **mecanismo S_N2** . La abreviatura S_N2 significa *Sustitución Nucleofílica Bimolecular*. El término *bimolecular* quiere decir que el estado de transición del paso limitante de la rapidez de la reacción (el único paso de esta reacción) involucra la colisión de dos moléculas. Las reacciones bimoleculares en general tienen ecuaciones de rapidez que son de segundo orden global.

La reacción S_N2 del yoduro de metilo (yodometano) con el ion hidróxido es una **reacción concertada**, que ocurre en un solo paso con la ruptura y formación simultánea de enlaces. La estructura de en medio es un **estado de transición**, un punto máximo de energía, en lugar de un intermediario. En este estado de transición, se forma parcialmente el enlace hacia el nucleófilo (hidróxido), y el enlace hacia el grupo saliente (yoduro) se rompe parcialmente. Recuerde que un estado de transición no es una molécula discreta que pueda aislarse; ésta existe por sólo un instante.

El diagrama de energía de reacción para esta sustitución nucleofílica (figura 6-4) sólo muestra un estado de transición sin intermediarios entre los reactivos y los productos. Los reactivos aparecen con un poco más de energía que los productos, ya que se sabe que esta reacción es exotérmica. El estado de transición tiene mucha más energía debido a que involucra a un átomo de carbono pentacoordinado con dos enlaces parciales.

El siguiente mecanismo muestra una reacción general S_N2 . Un nucleófilo ataca al sustrato para generar un estado de transición en el que se forma un enlace con el nucleófilo, al mismo tiempo que se rompe el enlace con el grupo saliente.

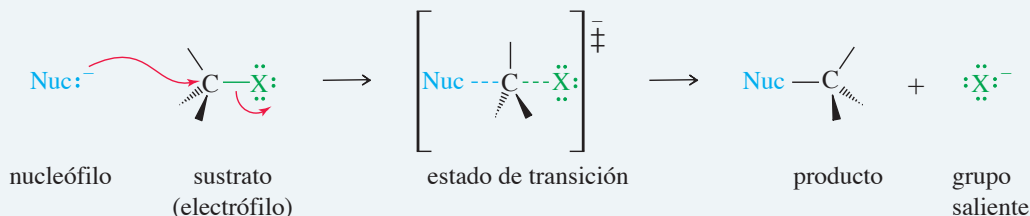
Consejo para resolver problemas

Un estado de transición es inestable y no puede aislarse. Existe por sólo un instante.

MECANISMO CLAVE 6-2

La reacción S_N2

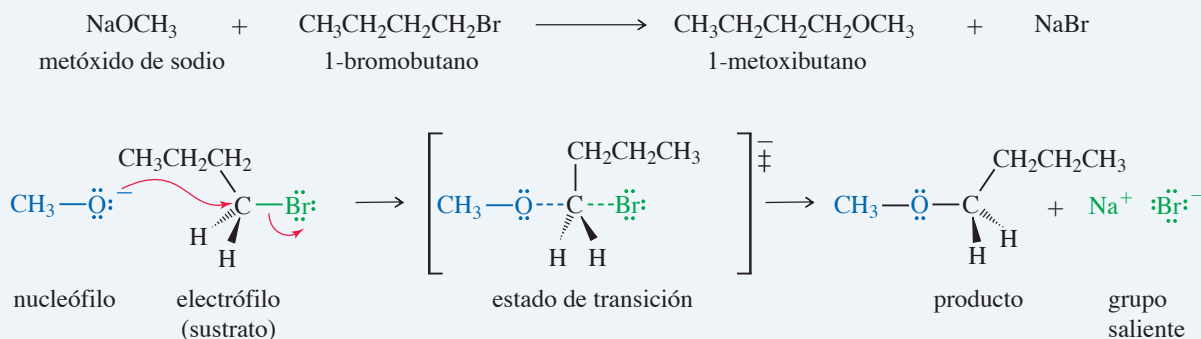
La reacción S_N2 ocurre en un solo paso (concertado). Un nucleófilo fuerte ataca al carbono electrofílico y obliga al grupo saliente a partir.



El orden de reactividad de los sustratos es $CH_3X > 1^\circ > 2^\circ$. (Los haluros de alquilo de 3° no pueden reaccionar mediante este mecanismo).

(Continúa)

EJEMPLO: la reacción de 1-bromobutano con metóxido de sodio produce 1-metoxibutano.



PROBLEMA 6-13

- (a) Bajo ciertas condiciones, la reacción de 1-bromobutano 0.5 M con metóxido de sodio 1.0 M produce 1-metoxibutano a una rapidez de 0.05 mol/L por segundo. ¿Cuál sería la rapidez si se utilizara 1-bromobutano 0.1 M y NaOCH₃ 2.0 M?
- (b) Considere la reacción de 1-bromobutano con un gran exceso de amoníaco (NH₃). Represente los reactivos, el estado de transición y los productos. Observe que el producto inicial es la sal de una amina (RNH₃⁺ Br[−]), la cual es desprotonada por el amoníaco en exceso para generar la amina.

Muchas reacciones útiles ocurren mediante el mecanismo S_N2. La reacción de un haluro de alquilo, como el yoduro de metilo, con el ion hidróxido produce un alcohol. Otros nucleófilos convierten a los haluros de alquilo en diversos grupos funcionales. La siguiente tabla resume algunos de los tipos de compuestos que pueden formarse mediante el desplazamiento nucleofílico de los haluros de alquilo.

6-9

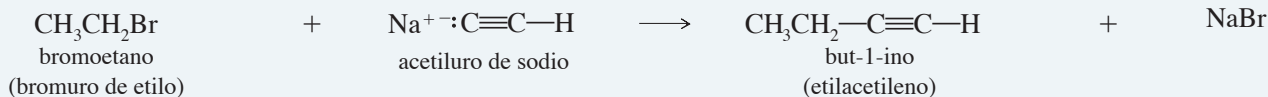
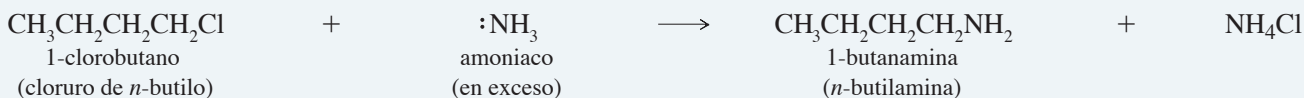
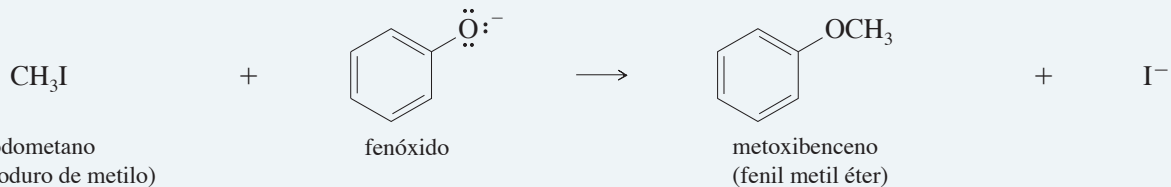
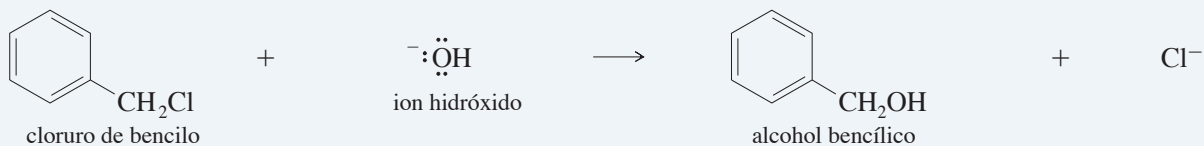
Generalidades de la reacción S_N2

RESUMEN

Reacciones S_N2 de los haluros de alquilo

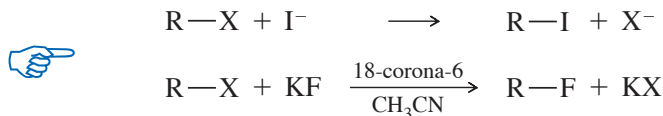
Nuc: [−] + R—X → Nuc—R + X [−]				
Nucleófilo			Producto	Tipo de producto
R—X + [−] I [−]	→	R—I		haluro de alquilo
R—X + [−] OH [−]	→	R—OH		alcohol
R—X + [−] OR'	→	R—OR'		éter
R—X + [−] SH	→	R—SH		tiol (mercaptano)
R—X + [−] SR'	→	R—SR'		tioéter (sulfuro)
R—X + :NH ₃	→	R—NH ₃ ⁺ X [−]		sal de amina
R—X + [−] N=N=N [−]	→	R—N=N=N [−]		azida
R—X + [−] C≡C—R'	→	R—C≡C—R'		alquino
R—X + [−] C≡N:	→	R—C≡N:		nitrilo
R—X + R'—COO [−]	→	R'—COO—R		éster
R—X + :PPh ₃	→	[R—PPh ₃] ⁺ X [−]		sal de fosfonio

Ejemplos

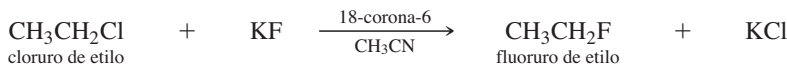
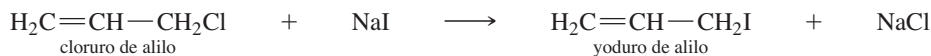


Reacciones de intercambio de halógenos La reacción S_N2 representa un método útil para sintetizar yoduros y fluoruros de alquilo, los cuales resultan más difíciles de preparar que los cloruros y bromuros de alquilo. Algunos haluros pueden convertirse en otros haluros por medio de **reacciones de intercambio de halógeno**, en las cuales un haluro desplaza a otro.

El yoduro es un buen nucleófilo, y muchos cloruros de alquilo reaccionan con yoduro de sodio para generar yoduros de alquilo. Los fluoruros de alquilo son difíciles de sintetizar directamente, y con frecuencia se preparan haciendo reaccionar cloruros o bromuros de alquilo con KF bajo condiciones que utilizan un éter corona y un disolvente aprótico para elevar la nucleofilia normalmente débil del ion fluoruro (vea la sección 6-10).



Ejemplos



PROBLEMA 6-14

Prediga los productos principales de las siguientes sustituciones nucleofílicas.

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + (\text{CH}_3)_3\text{CO}^- \text{ } ^+\text{K} \longrightarrow$
 bromuro de etilo *ter*-butoxido de potasio
- (b) $\text{HC}\equiv\text{C}:^- \text{ } ^+\text{Na} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \longrightarrow$
 acetiluro de sodio 1-clorobutano
- (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br} + \text{exceso de NH}_3 \longrightarrow$
- (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I} + \text{NaCN} \longrightarrow$
- (e) 1-cloropentano + NaI $\longrightarrow$
- (f) 1-cloropentano + KF $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{18\text{-corona-6}}$

PROBLEMA 6-15

Muestre cómo utilizaría las reacciones S_N2 para convertir 1-clorobutano en los siguientes compuestos.

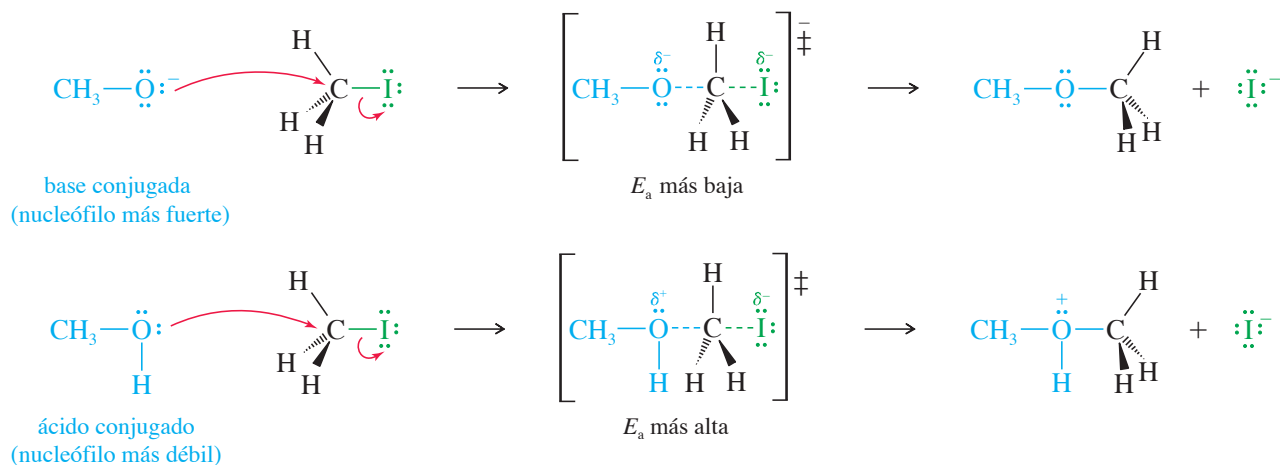
- (a) 1-butanol (b) 1-fluorobutano
 (c) 1-yodobutano (d) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CN}$
 (e) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ (f) $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$
 (g) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$

Utilizaremos la reacción S_N2 como un ejemplo de cómo estudiamos las propiedades de las especies que participan en la reacción. Tanto el nucleófilo como el sustrato (el haluro de alquilo) son importantes, así como el tipo de disolvente utilizado. Comenzaremos considerando lo que hace un buen nucleófilo.

La naturaleza del nucleófilo influye en gran medida en la rapidez de la reacción S_N2. Un nucleófilo fuerte es mucho más efectivo que uno débil al atacar a un átomo de carbono electrofílico. Por ejemplo, tanto el metanol (CH_3OH) como el ion metóxido (CH_3O^-) tienen pares de electrones no enlazados que comparten fácilmente, pero en la reacción S_N2 el ion metóxido reacciona con los electrófilos aproximadamente 1 millón de veces más rápido que el metanol. Por lo general es cierto que una especie con una carga negativa es un nucleófilo más fuerte que una especie neutra similar.

El ion metóxido tiene electrones no enlazados disponibles para enlazarse. En el estado de transición, la carga negativa es compartida por el oxígeno del ion metóxido y por el grupo saliente haluro. Sin embargo, el metanol no tiene carga negativa; el estado de transición tiene una carga parcial negativa sobre el haluro, pero una carga parcial positiva sobre el átomo de oxígeno del metanol. Podemos generalizar el caso del metanol y el ion metóxido si decimos que

Una base siempre es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.

**6-10**

Factores que influyen en las reacciones S_N2: fuerza del nucleófilo

Se cree que los medicamentos anticancerígenos basados en “mostaza nitrogenada” provocan la alquilación del ADN mediante dos reacciones S_N2 . Primero, el nitrógeno nucleofílico desplaza al cloruro de la parte que contiene al cloruro de alquilo primario para generar un intermediario reactivo que provoca la alquilación del átomo de nitrógeno del ADN. El proceso se repite, uniendo las dos hebras de la doble hélice del ADN y evitando así su replicación.

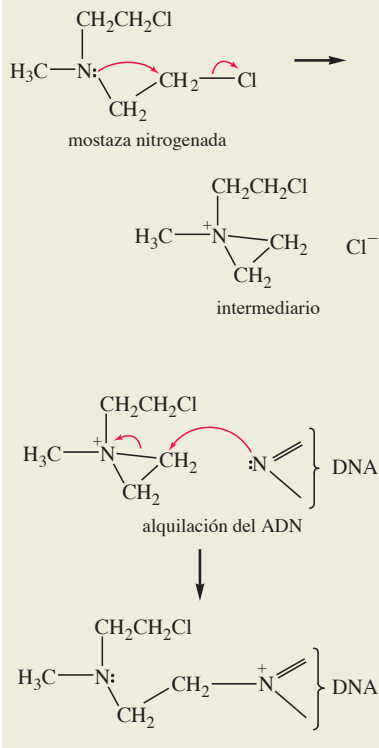


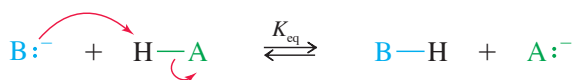
TABLA 6-3

Algunos nucleófilos comunes presentados en orden descendente de nucleofilia en disolventes hidroxílicos como agua y alcoholes

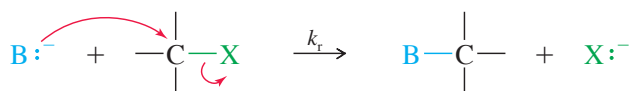
nucleófilos fuertes	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P:}$ $^-\ddot{\text{S}}-\text{H}$ $:\ddot{\text{I}}:^-$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\ddot{\text{N}}\text{H}$ $^-\text{C}\equiv\text{N}$ $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N:}$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}:^-$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}:^-$	nucleófilos moderados	$:\ddot{\text{Br}}:^-$ $:\text{NH}_3$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{S}}-\text{CH}_3$ $:\ddot{\text{Cl}}:^-$ $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\ddot{\text{O}}:^-$
		nucleófilos débiles	$:\ddot{\text{F}}:^-$ $\text{H}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$ $\text{CH}_3-\ddot{\text{O}}-\text{H}$

Podríamos sentirnos tentados a decir que el metóxido es un nucleófilo más fuerte, debido a que es mucho más básico; sin embargo, esto sería un error, ya que la basicidad y la nucleofilia son propiedades distintas. La **basicidad** está definida por la *constante de equilibrio* para abstraer un *protón*, y la **nucleofilia** se define como la *rapidez* de ataque a un *átomo de carbono* electrofílico. En ambos casos, el nucleófilo (o base) forma un nuevo enlace. Si el nuevo enlace es hacia un protón, éste ha reaccionado como una **base**; si el nuevo enlace es hacia un carbono, ha reaccionado como un **nucleófilo**. Puede resultar difícil predecir la forma en que una especie reaccionará; casi todos los nucleófilos buenos (aunque no todos) también son bases fuertes, y viceversa.

Basicidad



Nucleofilia



La tabla 6-3 presenta algunos nucleófilos comunes en orden descendente de nucleofilia en disolventes hidroxílicos como agua y alcoholes. La fuerza de los nucleófilos en estos disolventes muestra tres tendencias principales:

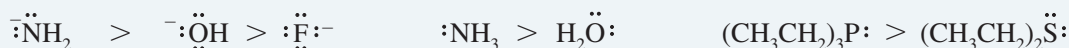
RESUMEN

Tendencia en la nucleofilia

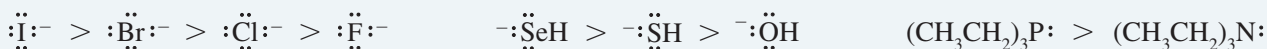
- Una especie con una carga negativa es un nucleófilo más fuerte que una especie neutra similar. En particular, una base es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.

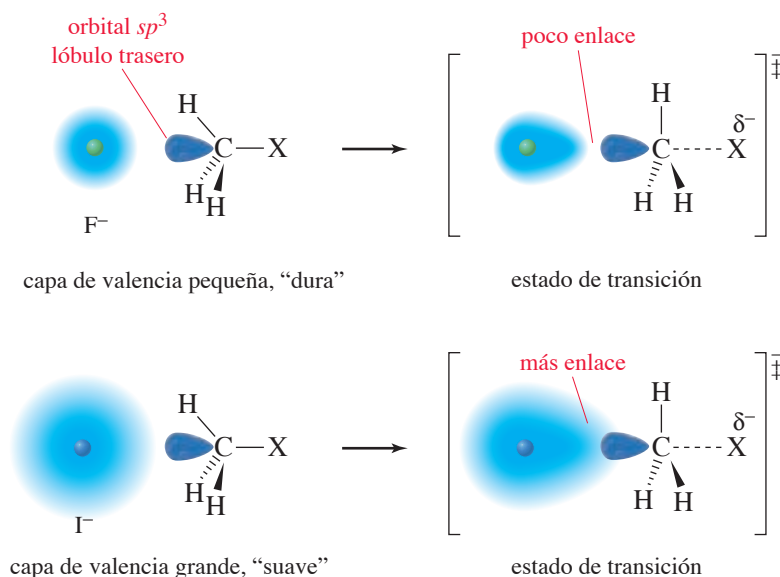


- La nucleofilia disminuye de izquierda a derecha en la tabla periódica, siguiendo el aumento de la electronegatividad de izquierda a derecha. Los elementos más electronegativos tienen electrones no enlazados más estrechamente unidos y son menos reactivos para formar nuevos enlaces.



- La nucleofilia aumenta de arriba hacia abajo en la tabla periódica, siguiendo el aumento en el tamaño y la polarizabilidad, y la disminución de la electronegatividad.





■ FIGURA 6-5

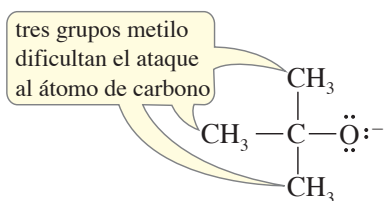
Comparación del ion fluoruro y el ion yoduro como nucleófilos en la reacción S_N2. El fluoruro tiene electrones más estrechamente unidos, y no pueden comenzar a formar un enlace C—F sino hasta que los átomos están muy juntos. El yoduro tiene electrones externos más débilmente unidos que comienzan el enlace más rápido durante la reacción.

La tercera tendencia (tamaño y polarizabilidad) refleja la capacidad de un átomo a involucrarse en un enlace parcial conforme comienza a atacar a un átomo de carbono electrofílico. Conforme descendemos por una columna de la tabla periódica, los átomos se hacen más grandes, con más electrones a una mayor distancia del núcleo. Los electrones están más débilmente unidos, y el átomo es más **polarizable**: sus electrones pueden moverse con mayor libertad hacia una carga positiva, lo que resulta en un enlace más fuerte en el estado de transición. El aumento en la movilidad de sus electrones mejora la capacidad del átomo para formar un enlace a una distancia relativamente grande.

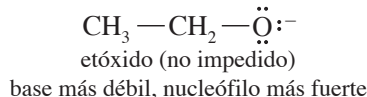
La figura 6-5 ilustra este efecto de polarizabilidad, comparando el ataque del ion yoduro y el ion fluoruro a un haloalcano de metilo. La capa externa del ion fluoruro es la segunda capa. Estos electrones están muy unidos, cerca del núcleo. El fluoruro es un nucleófilo "duro" (poco polarizable), y su núcleo debe aproximarse mucho al núcleo del carbono antes de que los electrones puedan comenzar a traslaparse y formar un enlace. En el estado de transición hay un enlace débil entre el flúor y el carbono. Por el contrario, la capa externa del ion yoduro es la quinta capa. Estos electrones están débilmente unidos, lo que hace que el ion yoduro sea un nucleófilo "suave" (muy polarizable). Los electrones externos comienzan a desplazarse y a traslaparse con el átomo de carbono a una distancia muy grande. En el estado de transición hay un enlace muy fuerte entre el yoduro y el carbono, lo cual disminuye la energía del estado de transición.

6-10A Efecto estérico sobre la nucleofilia

Para funcionar como un nucleófilo, un ion o molécula debe acercarse a un átomo de carbono para atacarlo. Los grupos voluminosos del nucleófilo dificultan este acercamiento y disminuyen la rapidez de reacción. Por ejemplo, el ion *ter*-butóxido es una *base* más fuerte (para abstraer protones) que el ion etóxido, pero el ion *ter*-butóxido tiene tres grupos metilo que dificultan cualquier aproximación a un átomo de carbono más "poblado". Por lo tanto, el ion etóxido es un nucleófilo más fuerte que el ion *ter*-butóxido. Cuando los grupos voluminosos interfieren con una reacción debido a su tamaño, esto se conoce como **impedimento estérico**.



ter-butóxido (impedido)
base más fuerte, nucleófilo más débil



El impedimento estérico influye poco en la *basicidad*, ya que la basicidad implica el ataque a un protón no impedido. Sin embargo, cuando un *nucleófilo* ataca a un átomo de carbono, un nucleófilo voluminoso no puede acercarse fácilmente al átomo de carbono. La mayoría de las bases también son nucleófilos capaces de atacar a un protón o a un átomo de carbono electrófilico. Si queremos que una especie actúe como una base, utilizamos un reactivo voluminoso, como el ion *ter*-butóxido; si queremos que reaccione como un nucleófilo, utilizamos un reactivo menos impedido, como el etóxido.

Consejo para resolver problemas

El impedimento estérico (voluminosidad) dificulta la nucleofilia (S_N2) más que la basicidad.

PROBLEMA 6-16

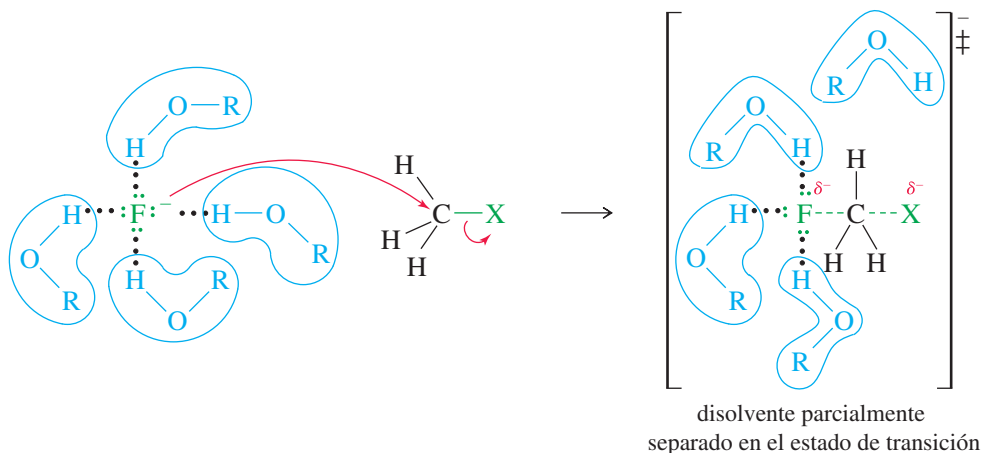
Para cada par, prediga cuál será el nucleófilo más fuerte en la reacción S_N2 (utilizando un alcohol como disolvente). Explique su respuesta.

- | | |
|---|---|
| (a) $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ o $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NH}$ | (b) $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ o $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ |
| (c) NH_3 o PH_3 | (d) CH_3S^- o H_2S |
| (e) $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ o $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ | (f) CH_3S^- o CH_3OH |
| (g) $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$ o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}^-$ | (h) I^- o Cl^- |

6-10B Efecto del disolvente sobre la nucleofilia

Otro factor que influye sobre la nucleofilia de estos iones es su solvatación, en particular en los disolventes próticos. Un **disolvente prótico** es aquel que tiene protones ácidos, por lo general en la forma de grupos $\text{O}-\text{H}$ o $\text{N}-\text{H}$. Estos grupos forman enlaces por puente de hidrógeno con los nucleófilos que tienen carga negativa. Los disolventes próticos, en especial los alcoholes, son buenos disolventes para las sustituciones nucleofílicas, ya que los reactivos (haluros de alquilo, nucleófilos, etcétera) tienden a ser muy solubles.

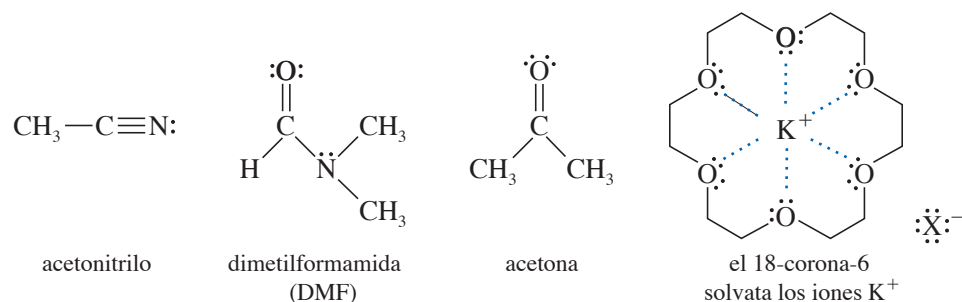
Los aniones pequeños se solvatan más que los aniones grandes en un disolvente prótico, ya que el disolvente se aproxima más a un anión pequeño y forma enlaces por puente de hidrógeno fuertes. Cuando un anión reacciona como un nucleófilo, se necesita energía para “quitar” algunas moléculas del disolvente, y romper algunos enlaces que por puente de hidrógeno estabilizan al anión solvatado. Se necesita más energía para retirar al disolvente de un ion pequeño muy solvatado, como el fluoruro, que de un ion grande difuso y menos solvatado, como el ion yoduro.



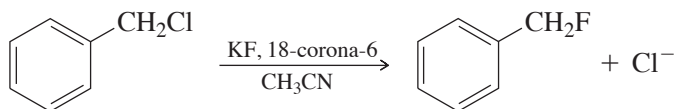
La mejor solvatación de los aniones pequeños en disolventes próticos, la cual requiere más energía para retirar las moléculas de disolvente, reduce su nucleofilia. Esta tendencia refuerza la tendencia de polarizabilidad: ésta aumenta cuando disminuye el número atómico, y la energía de solvatación (en disolventes próticos) disminuye con el aumento del número atómico. Por lo tanto, la nucleofilia (en disolventes próticos) por lo general crece de arriba hacia abajo en un grupo de la tabla periódica, siempre y cuando comparemos especies similares con cargas parecidas.

A diferencia de los disolventes próticos, los, **disolventes apróticos** (disolventes sin grupos O—H o N—H) mejoran la nucleofilia de los aniones. Un anión es más reactivo en un disolvente aprótico porque no está demasiado solvatado. No hay enlaces por puente de hidrógeno por romper cuando el disolvente debe abrir paso para que el nucleófilo se aproxime a un átomo de carbono electrofílico. La capacidad de solvatación relativamente débil de los disolventes apróticos también es una desventaja: los reactivos iónicos, más polares, son insolubles en disolventes apróticos simples como los alcanos.

Los **disolventes apróticos polares** tienen momentos dipolares fuertes para mejorar la solubilidad, aunque no tengan grupos O—H o N—H para formar enlaces por puente de hidrógeno con aniones. Ejemplos de disolventes apróticos polares son el acetonitrilo, la dimetilformamida y la acetona. Podemos añadir reactivos solvatantes específicos para mejorar la solubilidad, sin afectar la reactividad del nucleófilo. Por ejemplo, el “éter corona”, 18-corona-6, solvata los iones potasio. Usar la sal de potasio de un nucleófilo y solvatar los iones potasio, ocasiona que el anión nucleofílico pase a la disolución.



Los siguientes ejemplos muestran cómo un ion fluoruro, que por lo regular es un nucleófilo deficiente en disolventes hidroxílicos (próticos), puede ser un buen nucleófilo en un disolvente aprótico. Aunque el KF no es muy soluble en acetonitrilo, el 18-corona-6 solvata los iones potasio, y el ion fluoruro poco solvatado (y por lo tanto nucleofílico) reacciona.



Así como la nucleofilia es importante en la reacción S_N2, la estructura del haluro de alquilo es igual de importante. Con frecuencia nos referiremos al haluro de alquilo como el **sustrato**: literalmente el compuesto que está siendo atacado por el reactivo. Además de los haluros de alquilo, una variedad de compuestos distintos funcionan como sustratos en reacciones S_N2. Para ser un buen sustrato en el ataque de un nucleófilo en una reacción S_N2, una molécula debe tener un átomo de carbono electrofílico con un buen grupo saliente, y el átomo de carbono no debe tener tanto impedimento estérico para que un nucleófilo lo ataque.

6-11

Reactividad del sustrato en reacciones S_N2

6-11A Efectos del grupo saliente sobre el sustrato

Un grupo saliente tiene dos funciones en la reacción S_N2:

1. Polariza el enlace C—X, lo que vuelve electrofílico al átomo de carbono.
2. Se va con el par de electrones que lo unían al átomo de carbono electrofílico.

Para realizar estas funciones, un buen grupo saliente debe ser:

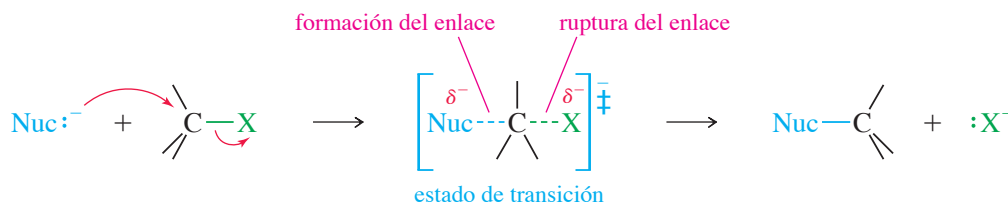
1. un aceptor de electrones para polarizar al átomo de carbono,
2. estable (no una base fuerte) una vez que ha salido, y
3. polarizable para estabilizar el estado de transición.

1. El grupo saliente debe ser un *aceptor de electrones* para generar una carga parcial positiva sobre el átomo de carbono y hacerlo electrofílico. Un grupo saliente aceptor de electrones también estabiliza el estado de transición con carga negativa. Los átomos de halógenos son muy electronegativos, por lo que los haluros de alquilo son sustratos comunes en reacciones S_N2 . El oxígeno, nitrógeno y azufre también forman enlaces fuertemente polarizados con el átomo de carbono; con los sustituyentes adecuados, pueden ser la base de excelentes grupos salientes.

Fuertemente polarizado



2. El grupo saliente debe ser *estable* una vez que ha salido con el par de electrones que lo unían al carbono. Se necesita un grupo saliente estable para que sea energéticamente favorable. El grupo saliente parte en el estado de transición; un grupo saliente reactivo elevaría la energía del estado de transición, lo que disminuiría la rapidez de la reacción. Además, la energía del grupo saliente se refleja en la energía de los productos. Un grupo saliente reactivo elevaría la energía de los productos, y el equilibrio tendería hacia los reactivos.

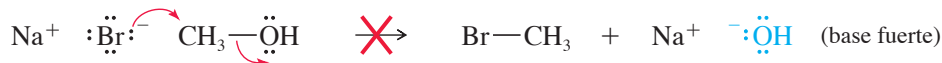


Consejo para resolver problemas

No escriba reacciones S_N2 que utilicen iones hidróxido, alcóxido u otras bases fuertes como grupos salientes.

Los buenos grupos salientes deben ser *bases débiles*, por lo que son las bases conjugadas de ácidos fuertes. Los hidrácidos HCl, HBr y HI son fuertes y sus bases conjugadas (Cl^- , Br^- e I^-) son débiles. Otras bases débiles, como los iones sulfato, sulfonato y fosfato, también pueden ser buenos grupos salientes. La tabla 6-4 presenta ejemplos de buenos grupos salientes.

Los iones hidróxido y alcóxido, y otras bases fuertes, son malos grupos salientes para las reacciones S_N2 . Por ejemplo, el grupo $-OH$ de un alcohol es un mal grupo saliente, ya que tendría que salir como ion hidróxido.



Iones que son bases fuertes y malos grupos salientes:



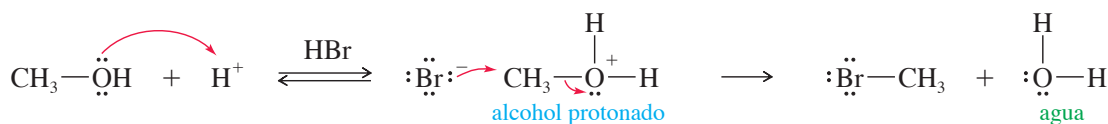
La tabla 6-4 también presenta algunas moléculas neutras que pueden ser buenos grupos salientes. Una molécula neutra frecuentemente funciona como el grupo saliente de una especie

TABLA 6-4

Bases débiles que son grupos salientes comunes

Iones:	$\text{:}\ddot{Cl}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{Br}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{I}\text{:}^-$	$\text{:}\ddot{O}\text{:}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}$	$\text{:}\ddot{O}\text{:}-\text{S}(=\text{O})_2-\ddot{O}\text{:R}$	$\text{:}\ddot{O}\text{:}-\text{P}(=\text{O})_2-\ddot{O}\text{:R}$
	haluros			sulfonato	sulfato	fosfato
Moléculas neutras:	$\text{H}-\ddot{O}-\text{H}$	$\text{H}-\ddot{O}-\text{R}$	$\text{R}-\ddot{N}-\text{R}$	$\text{R}-\ddot{P}-\text{R}$	$\text{R}-\ddot{S}-\text{R}$	
	agua	alcoholes	aminas	fosfinas	sulfuros	

con *carga positiva*. Por ejemplo, si se adiciona un alcohol a una disolución ácida, el grupo hidroxilo se protona, y entonces el agua es el grupo saliente. Observe que la necesidad de protonar el alcohol (necesidad de un ácido) limita la elección del nucleófilo a sólo aquellos que son bases débiles, como el bromuro y el yoduro. En ácido, un nucleófilo muy básico se protonaría.



3. Por último, un buen grupo saliente debe ser *polarizable* para mantener el enlace parcial con el átomo de carbono en el estado de transición. Este enlace ayuda a estabilizar el estado de transición y a reducir la energía de activación. La partida de un grupo saliente se parece mucho al ataque de un nucleófilo, excepto que el enlace se rompe en lugar de formarse. Los nucleófilos y grupos salientes polarizables estabilizan el estado de transición al lograr más enlaces a mayores distancias. El ion yoduro, uno de los iones más polarizables, es tanto un buen nucleófilo como un buen grupo saliente. Por el contrario, el ion fluoruro es un ion pequeño “duro”. Éste es un nucleófilo débil (en disolventes próticos) y un mal grupo saliente en reacciones S_N2.

PROBLEMA 6-17

Cuando el éter dietílico (CH₃CH₂OCH₂CH₃) se hace reaccionar con HBr concentrado, los productos iniciales son CH₃CH₂Br y CH₃CH₂OH. Proponga un mecanismo para explicar esta reacción.

6-11B Efecto estérico sobre el sustrato

Distintos tipos de haluros de alquilo experimentan reacciones S_N2 con rapidez muy diferente. La estructura del sustrato es el factor más importante en su reactividad frente al desplazamiento S_N2. La reacción ocurre rápidamente con haluros de metilo y con la mayoría de los sustratos primarios; es más lenta con haluros secundarios. Los haluros terciarios no reaccionan en absoluto con el mecanismo S_N2. La tabla 6-5 muestra el efecto de la sustitución alquímica sobre la rapidez de los desplazamientos S_N2.

En el caso de los haluros de alquilo sencillos, la rapidez relativa de los desplazamientos S_N2 es



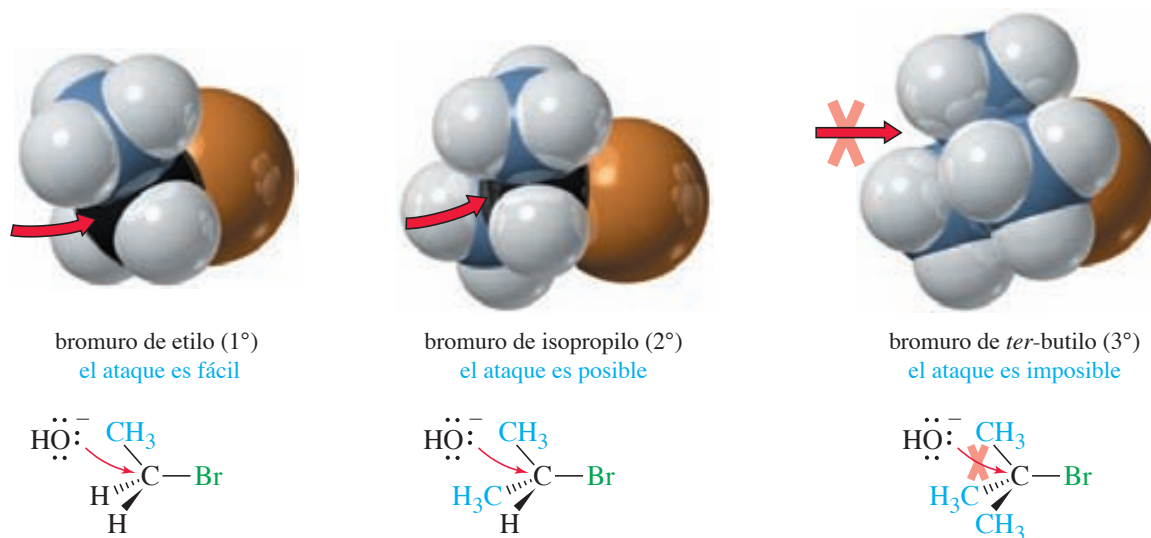
La explicación física de este orden de reactividad se deriva de la información de la tabla 6-5. Todos los compuestos que reaccionan lentamente tienen una propiedad en común: la parte posterior del átomo de carbono electrofílico está saturada por la presencia de grupos voluminosos. Los haluros terciarios tienen más impedimento estérico que los haluros secundarios, los cuales están más impedidos que los haluros primarios. Sin embargo, un haluro primario voluminoso (como el bromuro de neopentilo) experimenta reacciones S_N2 con una rapidez similar a las de los haluros terciarios. La rapidez relativa muestra que es lo voluminoso de los grupos alquilo,

TABLA 6-5

Efecto de los sustituyentes sobre la rapidez de las reacciones S_N2

Tipo de haluro	Ejemplo	Rapidez relativa
metilo	CH ₃ —Br	>1000
primario (1°)	CH ₃ CH ₂ —Br	50
secundario (2°)	(CH ₃) ₂ CH—Br	1
terciario (3°)	(CH ₃) ₃ C—Br	<0.001
<i>n</i> -butilo (1°)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —Br	20
isobutilo (1°)	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ —Br	2
neopentilo (1°)	(CH ₃) ₃ CCH ₂ —Br	0.0005

Nota: dos o tres grupos alquilo, o incluso un solo grupo alquilo voluminoso, disminuyen la rapidez de la reacción. La rapidez que se muestra es una comparación con el caso secundario (bromuro de isopropilo), al que se le asignó una rapidez relativa de 1.



■ FIGURA 6-6

El ataque S_N2 a un haluro de alquilo primario sencillo no está impedido. El ataque a un haluro secundario está impedido, y el ataque a un haluro terciario es imposible.

más que el efecto electrónico, lo que impide la reactividad de los haluros de alquilo voluminosos en los desplazamientos S_N2 .

Este efecto sobre la rapidez es otro ejemplo del **impedimento estérico**. Cuando el nucleófilo se aproxima a la parte posterior del átomo de carbono electrofílico, debe entrar a cierta distancia del enlace del lóbulo posterior del orbital sp^3 C—X. Si hay dos grupos alquilo unidos al átomo de carbono, este proceso es difícil. Tres grupos alquilo hacen que esto sea imposible. Sólo un grupo alquilo puede producir un gran impedimento estérico si es demasiado voluminoso, como el grupo *ter*-butilo del bromuro de neopentilo.

La figura 6-6 muestra la reacción S_N2 del ion hidróxido con bromuro de etilo (1°), bromuro de isopropilo (2°) y bromuro de *ter*-butilo (3°). El nucleófilo se puede acercar con facilidad al átomo de carbono electrofílico del bromuro de etilo. En el caso del bromuro de isopropilo, la aproximación está impedida, pero aún es posible. Por el contrario, una aproximación S_N2 al carbono terciario del bromuro de *ter*-butilo es imposible, debido al impedimento estérico de los tres grupos metilo. Construya modelos del bromuro de etilo, bromuro de isopropilo y bromuro de *ter*-butilo, y compare la facilidad de entrar en un átomo mediante un ataque por la parte posterior.

Consejo para resolver problemas

No escriba reacciones S_N2 que ocurran a haluros de alquilo terciarios.

PROBLEMA 6-18

Clasifique los siguientes compuestos en orden descendente de reactividad frente a la reacción S_N2 con etóxido de sodio ($\text{Na}^+ \text{ } ^-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) en etanol.

cloruro de metilo	yoduro de <i>ter</i> -butilo	bromuro de neopentilo
bromuro de isopropilo	yoduro de metilo	cloruro de etilo

PROBLEMA 6-19

Para cada par de compuestos, diga qué compuesto es el mejor sustrato S_N2 .

- 2-metil-1-yodopropano o yoduro de *ter*-butilo
- bromuro de ciclohexilo o 1-bromo-1-metilciclohexano
- 2-bromobutano o bromuro de isopropilo
- 1-cloro-2,2-dimetilbutano o 2-clorobutano
- 1-yodobutano o 2-yodopropano

6-12

Estereoquímica de la reacción S_N2

Como hemos visto, la reacción S_N2 necesita el ataque de un nucleófilo a la parte posterior de un átomo de carbono electrofílico (figura 6-7). Un átomo de carbono sólo puede tener cuatro orbitales de enlace llenos (un octeto), por lo que el grupo saliente debe irse cuando el nucleófilo se enlaza al átomo de carbono. Los electrones del nucleófilo entran en el lóbulo posterior del orbital con hibridación sp^3 del carbono, en su combinación de antienlace con el orbital del grupo saliente (ya que el OM de enlace ya está lleno). Los electrones en el OM de antienlace ayudan a debilitar el enlace C—Br cuando el bromo sale. El estado de transición muestra un enlace parcial con el nucleófilo y con el grupo saliente.

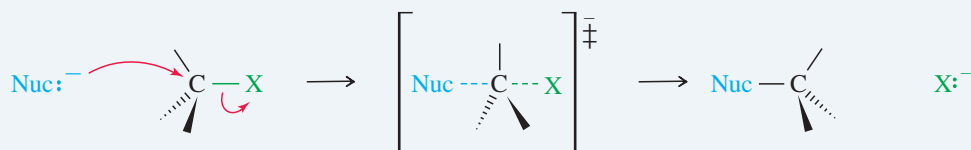
El **ataque a la parte posterior** literalmente pone al revés al tetraedro del átomo de carbono, como una sombrilla sorprendida por el viento (figura 6-7). En el producto, el nucleófilo asume una posición estereoquímica opuesta a la posición del grupo saliente originalmente ocupado. A este resultado se le conoce como **inversión de la configuración** del átomo de carbono.

En el caso de un átomo de carbono asimétrico, el ataque a la parte posterior genera la configuración opuesta del átomo de carbono. El desplazamiento S_N2 es el ejemplo más común de una **inversión de Walden**, un paso (de una secuencia de reacción) donde un átomo de carbono asimétrico experimenta una inversión de configuración. En la década de 1890, Paul Walden, de la Universidad de Tübingen (Alemania), fue uno de los primeros en estudiar las reacciones que generaban una inversión de configuración.

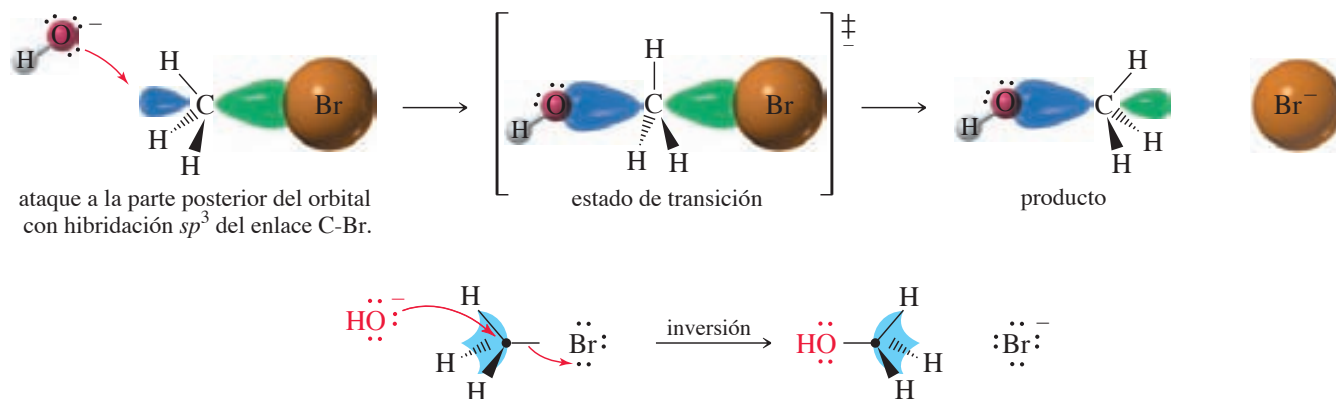
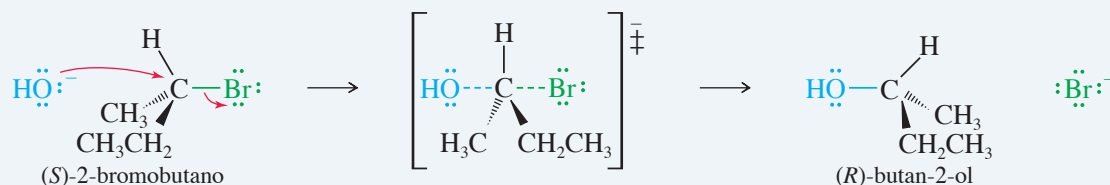
MECANISMO 6-3

Inversión de configuración en la reacción S_N2

El ataque a la parte posterior invierte la configuración del átomo de carbono.



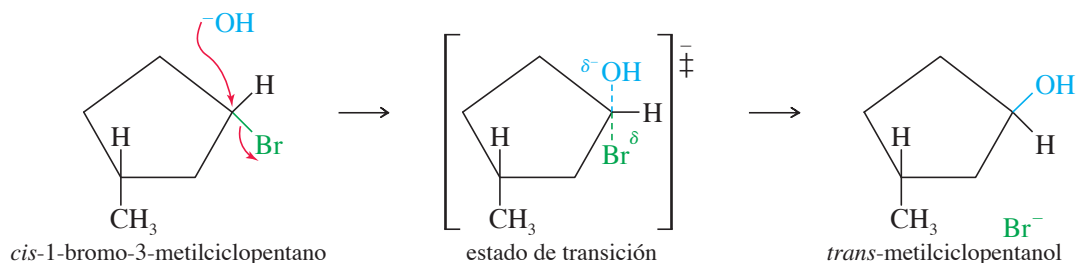
EJEMPLO:



■ FIGURA 6-7

Ataque a la parte posterior en una reacción S_N2 . Esta reacción ocurre mediante el ataque nucleofílico sobre el lóbulo posterior del orbital con hibridación sp^3 del carbono. Este ataque invierte el tetraedro del átomo de carbono, como un fuerte viento invierte una sombrilla.

En algunos casos, la inversión de la configuración es muy evidente. Por ejemplo, cuando el *cis*-1-bromo-3-metilciclopentano experimenta un desplazamiento S_N2 por el ion hidróxido, la inversión de configuración genera el *trans*-3-metilciclopentanol.

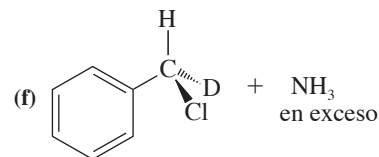
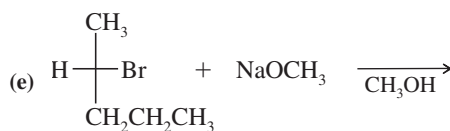
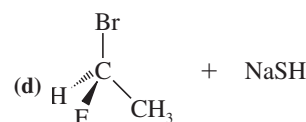
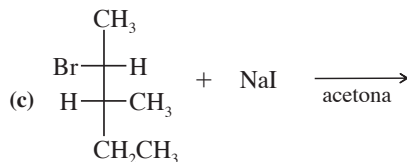


El desplazamiento S_N2 es un buen ejemplo de una **reacción estereoespecífica**: aquella en la que distintos estereoisómeros reaccionan para generar distintos estereoisómeros del producto. Para estudiar el mecanismo de una sustitución nucleófila, con frecuencia observamos el producto para ver si la reacción es estereoespecífica, con inversión de la configuración. Si lo es, el mecanismo S_N2 es una buena posibilidad, en especial si la cinética de la reacción es de segundo orden. En muchos casos (por ejemplo, un carbono no asimétrico o anillo), es imposible determinar si ha ocurrido una inversión. En estas situaciones utilizamos la cinética y otra evidencia que nos ayude a determinar el mecanismo de reacción.

PROBLEMA 6-20

Dibuje una estructura en perspectiva o una proyección de Fischer de los productos correspondientes a las siguientes reacciones S_N2 .

- (a) *trans*-1-bromo-3-metilciclopentano + KOH
(b) (*R*)-2-bromopentano + KCN

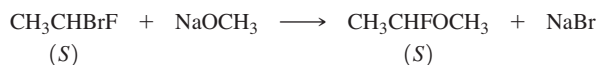


Consejo para resolver problemas

(*R*) y (*S*) sólo son nombres. No confíe en ellos para determinar la estereoquímica de una reacción.

PROBLEMA 6-21

Bajo las condiciones adecuadas, el (*S*)-1-bromo-1-fluoroetano reacciona con metóxido de sodio para dar (*S*)-1-fluoro-1-metoxietano puro.

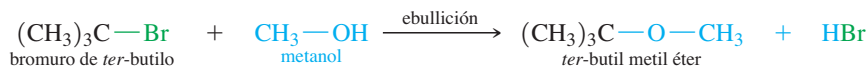


- (a) ¿Por qué el bromuro es reemplazado en lugar del fluoruro?
(b) Dibuje estructuras en perspectiva (como las de la página anterior para el 2-bromobutano) para la materia prima, el estado de transición y el producto.
(c) ¿El producto muestra retención o inversión de configuración?
(d) Este resultado es consistente con la reacción mediante el mecanismo S_N2 ?

6-13

Sustitución nucleofílica de primer orden: reacción S_N1

Cuando se añade bromuro de *ter*-butilo a metanol en ebullición, se puede aislar *ter*-butil metil éter de la mezcla de reacción. Como esta reacción ocurre con el disolvente actuando como nucleófilo, se conoce como **solvolisis** (*solvo* por “disolvente” y *lisis* que significa “separación”).



Esta solvolisis es una sustitución nucleofílica, ya que el metóxido ha reemplazado al bromuro del grupo *ter*-butilo. Sin embargo, esto no sucede a través del mecanismo S_N2. La reacción S_N2 necesita un nucleófilo fuerte y un sustrato que no esté demasiado impedido. El metanol es un nucleófilo débil, y el bromuro de *ter*-butilo es un haluro terciario impedido, es decir, un mal sustrato S_N2.

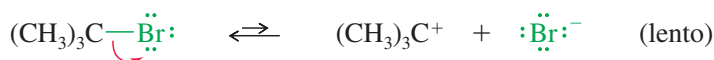
Si esta sustitución nucleofílica no puede realizarse mediante el mecanismo S_N2, ¿qué tipo de mecanismo podría estar involucrado? Un indicio importante es la cinética: su rapidez no depende de la concentración del metanol, el nucleófilo. La rapidez sólo depende de la concentración del sustrato, el bromuro de *ter*-butilo.

$$\text{rapidez S}_{\text{N}}1 = k_{\text{r}}[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{Br}]$$

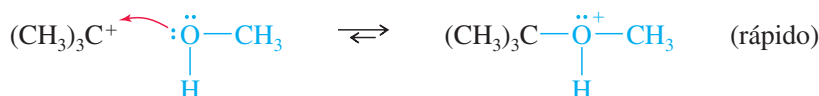
Esta ecuación de rapidez es de primer orden global: de primer orden con respecto a la concentración del haluro de alquilo y de orden cero con respecto a la concentración del nucleófilo. Debido a que la rapidez no depende de la concentración del nucleófilo, deducimos que el nucleófilo no está presente en el estado de transición del paso limitante de la rapidez. El nucleófilo debe reaccionar *después* del paso lento.

Este tipo de sustitución nucleofílica se conoce como **reacción S_N1**, por *Sustitución Nucleofílica Unimolecular*. El término *unimolecular* significa que sólo hay una molécula involucrada en el estado de transición del paso limitante de la rapidez. El mecanismo de la reacción S_N1 del bromuro de *ter*-butilo con metanol aparece abajo. La ionización del haluro de alquilo (primer paso) es el paso limitante de la rapidez.

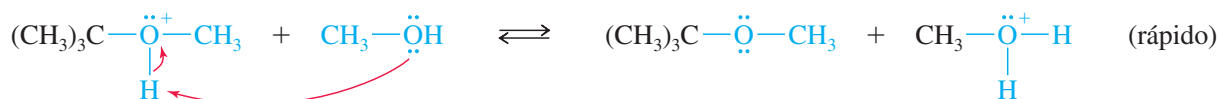
Paso 1: formación del carbocatión (paso limitante de la rapidez)



Paso 2: ataque nucleofílico sobre el carbocatión



Paso final: se cede un protón al disolvente



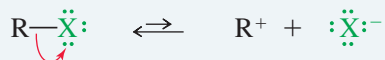
El mecanismo S_N1 es un proceso de múltiples pasos. El primer paso es una ionización lenta para formar un carbocatión. La segunda es un ataque rápido sobre el carbocatión por parte de un nucleófilo. El carbocatión es un electrófilo fuerte; reacciona muy rápido con los nucleófilos, incluso con los nucleófilos débiles. En reacciones S_N1, el nucleófilo por lo general es débil, ya que sería más probable que un nucleófilo fuerte atacara al sustrato y forzara algún tipo de reacción de segundo orden. Si el nucleófilo es una molécula sin carga, como el agua o un alcohol, el producto con carga positiva debe perder un protón para dar el producto final sin carga. El mecanismo general de la reacción S_N1 aparece resumido en el mecanismo clave 6-4.

MECANISMO CLAVE 6-4

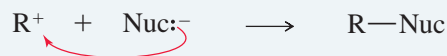
La reacción S_N1

La reacción S_N1 involucra un mecanismo de dos pasos. Una ionización lenta que genera un carbocatión que reacciona rápidamente con un nucleófilo (generalmente débil). Reactividad: 3° > 2° > 1°.

Paso 1. Formación del carbocatión (limitante de la rapidez).



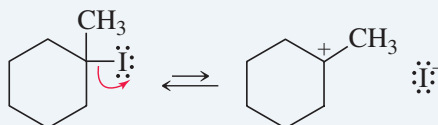
Paso 2. Ataque nucleofílico sobre el carbocatión (rápido).



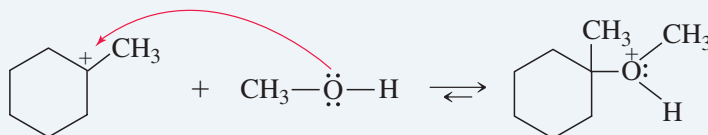
Si el nucleófilo es agua o un alcohol, se necesita un tercer paso para desprotonar el producto.

EJEMPLO: solvólisis del 1-yodo-1-metilciclohexano en metanol.

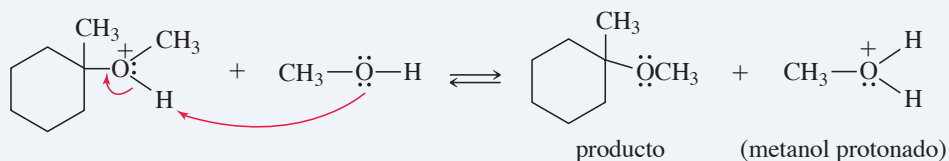
Paso 1: formación de un carbocatión (limitante de la rapidez).



Paso 2: ataque nucleofílico por parte del disolvente (metanol).



Paso 3: desprotonación para formar el producto.



Consejo para resolver problemas

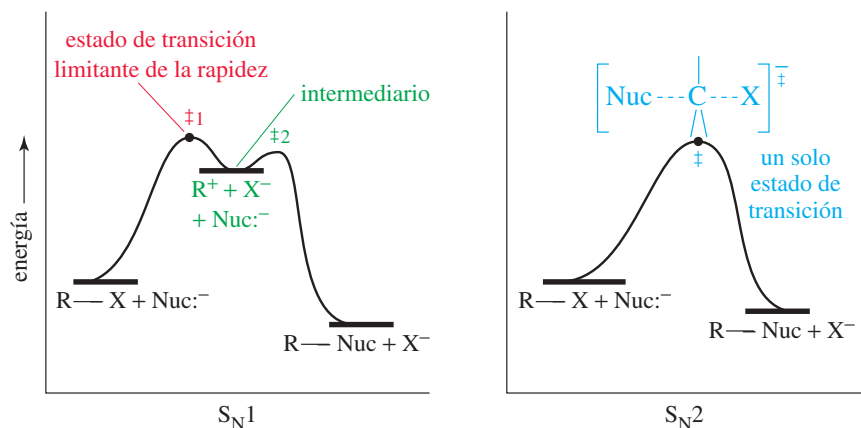
Nunca muestre un protón desprendiéndose en el aire. Presente una base posible (por lo general el disolvente) abstrayendo al protón.

PROBLEMA 6-22

Proponga un mecanismo S_N1 para la solvólisis del 3-bromo-2,3-dimetilpentano en etanol.

El diagrama de energía de reacción de la reacción S_N1 muestra (figura 6-8) por qué la rapidez no depende de la fuerza o concentración del nucleófilo. La ionización (primer paso) es muy endotérmica, y su gran energía de activación determina la rapidez de reacción global. El ataque nucleofílico (segundo paso) es muy exotérmica, con un estado de transición de menor energía. En efecto, un nucleófilo reacciona con el carbocatión casi tan pronto como se forma.

La figura 6-8 compara los diagramas de energía de reacción de los mecanismos S_N1 y S_N2. El S_N1 tiene un verdadero intermediario, el carbocatión. El intermediario aparece como un mínimo relativo (un punto bajo) en el diagrama de energía de reacción. Los reactivos y las condiciones que favorecen la formación del carbocatión (el paso lento) aceleran la reacción S_N1; los reactivos y condiciones que impiden su formación retardan la reacción.

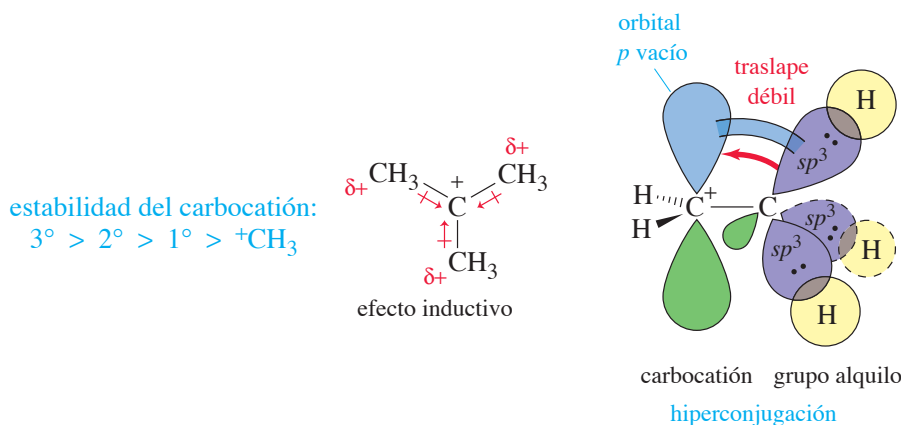


■ FIGURA 6-8

Diagramas de energía de reacción para las reacciones S_N1 y S_N2. El S_N1 es un mecanismo de dos pasos con dos estados de transición ($\ddagger 1$ y $\ddagger 2$) y un carbocatión intermediario. El S_N2 sólo tiene un estado de transición y ningún intermediario.

6-13A Efecto de los sustituyentes

El paso limitante de la rapidez de la reacción S_N1 es la ionización para formar un carbocatión, un proceso fuertemente endotérmico. El primer estado de transición se parece al carbocatión (postulado de Hammond, sección 4-14); como consecuencia, la rapidez de las reacciones S_N1 depende en gran medida de la estabilidad del carbocatión. En la sección 4-16A vimos que los grupos alquilo estabilizan a los carbocationes donándoles densidad electrónica a través de los enlaces sigma (*efecto inductivo*) y mediante el traslape de orbitales llenos con el orbital *p* vacío del carbocatión (*hiperconjugación*). Por lo tanto, los carbocationes muy sustituidos son más estables.

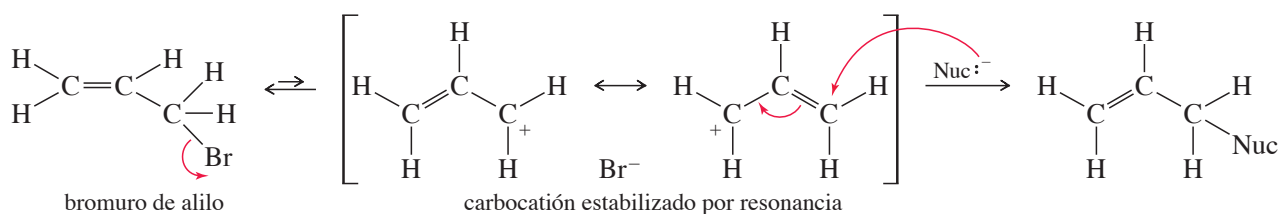


La reactividad en los mecanismos de sustitución nucleofílica S_N1 depende de la estabilidad de los carbocationes:

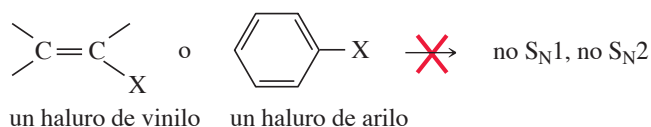
Reactividad en S_N1: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{CH}_3\text{X}$

Este orden es *opuesto* al de la reacción S_N2. Los grupos alquilo impiden las S_N2 bloqueando el ataque del nucleófilo fuerte, pero los grupos alquilo mejoran las S_N1 estabilizando al carbocatión intermediario.

La estabilización por resonancia del carbocatión también puede contribuir a la reacción S_N1. Por ejemplo, el bromuro de alilo es un haluro primario, pero experimenta la reacción S_N1 tan rápidamente como un haluro secundario. El carbocatión formado por ionización es estabilizado por resonancia, con la carga positiva distribuida de manera equitativa sobre los dos átomos de carbono.



Los haluros de vinilo y de arilo no experimentan reacciones S_N1 o S_N2 . Una reacción S_N1 necesitaría una ionización para formar un catión vinilo o arilo, los cuales son menos estables que la mayoría de los carbocationes alquilo. Una reacción S_N2 necesitaría un ataque posterior por parte del nucleófilo, lo cual es imposible por la repulsión de los electrones del enlace doble o del anillo aromático.



6-13B Efectos del grupo saliente

El grupo saliente comienza a romper su enlace con el carbono durante el paso de ionización limitante de la rapidez del mecanismo S_N1 . Un grupo saliente muy polarizable ayuda a estabilizar el estado de transición limitante de la rapidez a través de un enlace parcial mientras sale. El grupo saliente debe ser una base débil, muy estable una vez que sale con el par de electrones que lo unían al carbono.

La figura 6-9 muestra el estado de transición del paso de ionización de la reacción S_N1 . Observe cómo el grupo saliente comienza a tomar una carga negativa mientras estabiliza al nuevo carbocatión mediante un enlace parcial. El grupo saliente debe ser estable mientras toma esta carga negativa, y debe ser polarizable para establecer un enlace parcial efectivo mientras sale. En una reacción S_N1 se necesita un buen grupo saliente, así como en una reacción S_N2 , y grupos salientes similares son eficaces en ambas reacciones. La tabla 6-4 (página 238) presenta algunos grupos salientes comunes para las dos reacciones.

Consejo para resolver problemas

Los cationes primarios rara vez se forman en disolución, a menos que sean estabilizados por resonancia.

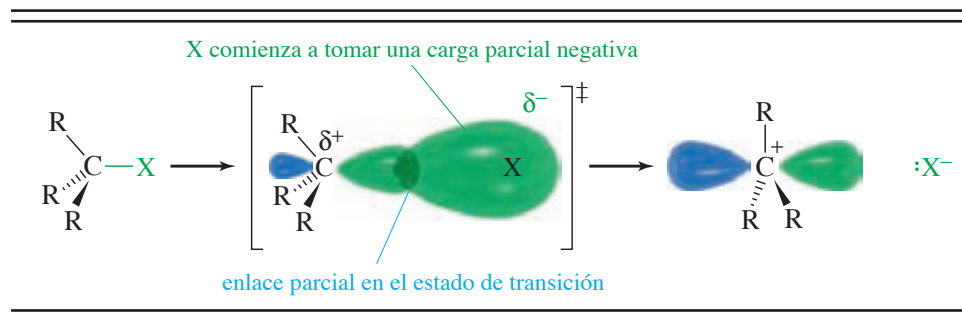
PROBLEMA 6-23

Elija un compuesto de cada par que reaccionará más rápidamente por medio del mecanismo S_N1 .

- 1-bromopropano o 2-bromopropano
- 2-bromo-2-metilbutano o 2-bromo-3-metilbutano
- bromuro de *n*-propilo o bromuro de alilo
- 1-bromo-2,2-dimetilpropano o 2-bromopropano
- 2-yodo-2-metilbutano o cloruro de *ter*-butilo
- 2-bromo-2-metilbutano o yoduro de etilo

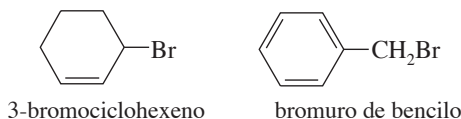
FIGURA 6-9

En el estado de transición de la ionización S_N1 , el grupo saliente comienza a tomar una carga negativa. El enlace C—X se está rompiendo y un grupo saliente polarizable todavía puede mantener un traslape importante.



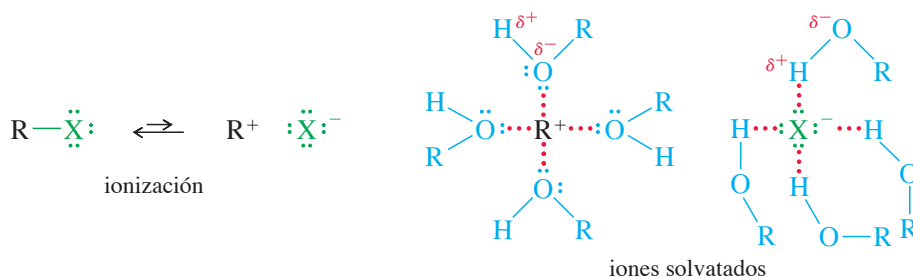
PROBLEMA 6-24

El 3-bromociclohexeno es un haluro secundario y el bromuro de bencilo es uno primario. Ambos haluros experimentan sustituciones nucleofílicas S_N1 casi tan rápidamente como la mayoría de los haluros terciarios. Utilice estructuras de resonancia para explicar esta reactividad mejorada.



6-13C Efecto del disolvente

La reacción S_N1 se lleva a cabo mucho más fácilmente en disolventes polares que estabilizan los iones. En el paso limitante de la rapidez se forman dos iones, y la ionización ocurre en el estado de transición. Los disolventes polares solvatan estos iones por medio de una interacción del momento dipolar del disolvente con la carga del ion. Los disolventes próticos como los alcoholes y el agua son disolventes todavía más eficaces, ya que los aniones forman enlaces por puente de hidrógeno con el átomo de hidrógeno del —OH, y los complejos catiónicos con los electrones no enlazados del átomo de oxígeno del —OH.



La ionización de un haluro de alquilo necesita la formación y la separación de cargas positiva y negativa, similar a lo que ocurre cuando el cloruro de sodio se disuelve en agua. Por lo tanto, las reacciones S_N1 requieren disolventes muy polares que solvaten fuertemente a los iones. Una medida de la capacidad de un disolvente para solvatar iones es su *constante dieléctrica* (ε), una medida de la polaridad del disolvente. La tabla 6-6 presenta las constantes dieléctricas de algunos disolventes comunes y la rapidez relativa de ionización del cloruro de *ter*-butilo en estos disolventes. Observe que la ionización ocurre más rápidamente en disolventes muy polares como el agua y los alcoholes. Aunque la mayoría de los haluros de alquilo no son solubles en agua, con frecuencia se disuelven en mezclas muy polares de acetona y alcoholes con agua.

TABLA 6-6

Constantes dieléctricas (ε) y rapidez de ionización del cloruro de *ter*-butilo en disolventes comunes

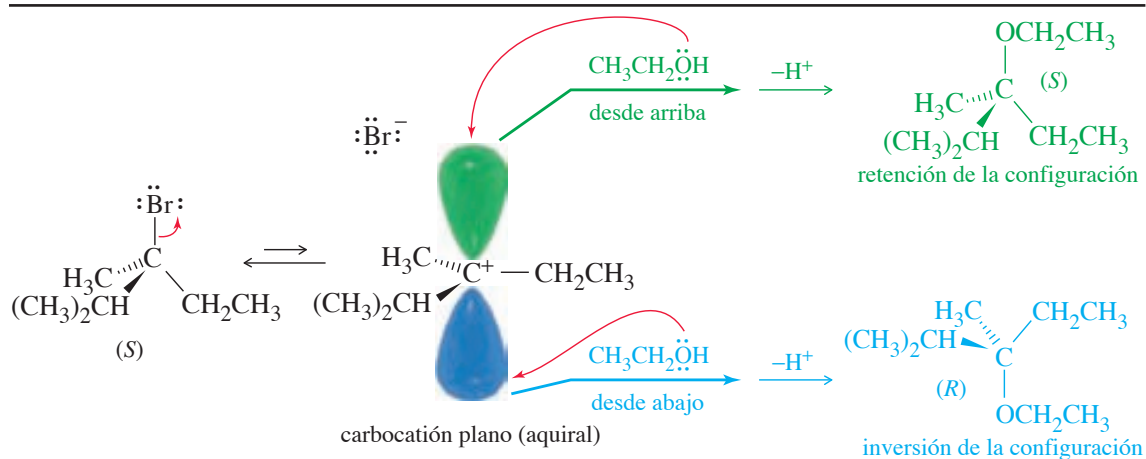
Disolvente	ε	Rapidez relativa
agua	78	8000
metanol	33	1000
etanol	24	200
acetona	21	1
éter dietílico	4.3	0.001
hexano	2.0	<0.0001

Recuerde que en la sección 6-12 vimos que la reacción S_N2 es estereoespecífica, es decir, el nucleófilo ataca por la parte posterior al átomo de carbono electrofílico, lo que ocasiona una inversión de configuración. Por el contrario, la reacción S_N1 no es estereoespecífica. En el mecanismo S_N1, el carbocatión intermediario tiene una hibridación sp² y es plano. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión por cualquier cara. La figura 6-10 presenta la solvólisis S_N1 en etanol de un compuesto quiral, (S)-3-bromo-2,3-dimetilpentano. El carbocatión es plano y aquiral; el ataque por ambas caras genera los dos enantiómeros del producto. A estos procesos, que generan los dos enantiómeros del producto (aunque no se produzcan en la misma cantidad), se conocen como **racemización**. El producto es racémico o al menos es menos ópticamente puro que la materia prima.

Si un nucleófilo ataca al carbocatión de la figura 6-10 por la parte frontal (la parte que dejó el grupo saliente), la molécula de producto presenta una **retención de configuración**. El ataque por la parte posterior genera una molécula de producto que presenta una **inversión de configuración**. La racemización es simplemente una combinación de retención e inversión de la configuración. Sin embargo, cuando ocurre una racemización, rara vez el producto es to-

6-14

Estereoquímica de la reacción S_N1



■ FIGURA 6-10

Racemización. Un átomo de carbono asimétrico experimenta una racemización cuando se ioniza y forma un carbocatión aquiral plano. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión por cualquier cara, lo que genera cualquier enantiómero del producto.

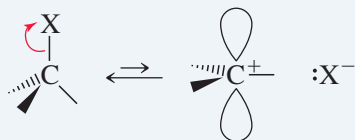
talmente racémico; con frecuencia hay más inversión que retención de configuración. Cuando el grupo saliente parte, bloquea de manera parcial la parte frontal del carbocatión. La parte posterior no está impedida, por lo que es más probable que el ataque ocurra ahí.

La figura 6-11 presenta un caso cíclico donde una de las caras del anillo de un ciclopentano se ha “marcado” con un átomo de deuterio. El deuterio tiene el mismo tamaño y forma que un hidrógeno y experimenta las mismas reacciones; éste diferencia las dos caras del anillo. El átomo de bromo es *cis* con respecto al deuterio en el reactivo, por lo que el nucleófilo es *cis* con relación al deuterio en el producto que retiene la configuración. El nucleófilo es *trans* con respecto al deuterio en el producto que invierte la configuración. La mezcla de productos contiene los isómeros *cis* y *trans*, pero el isómero *trans* se ve ligeramente favorecido porque el grupo saliente impide el acercamiento del disolvente nucleofílico por la parte frontal.

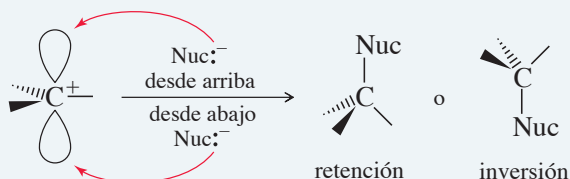
MECANISMO 6-5 Racemización en la reacción S_N1

La reacción S_N1 involucra una ionización para formar un carbocatión plano, el cual puede ser atacado desde cualquier parte.

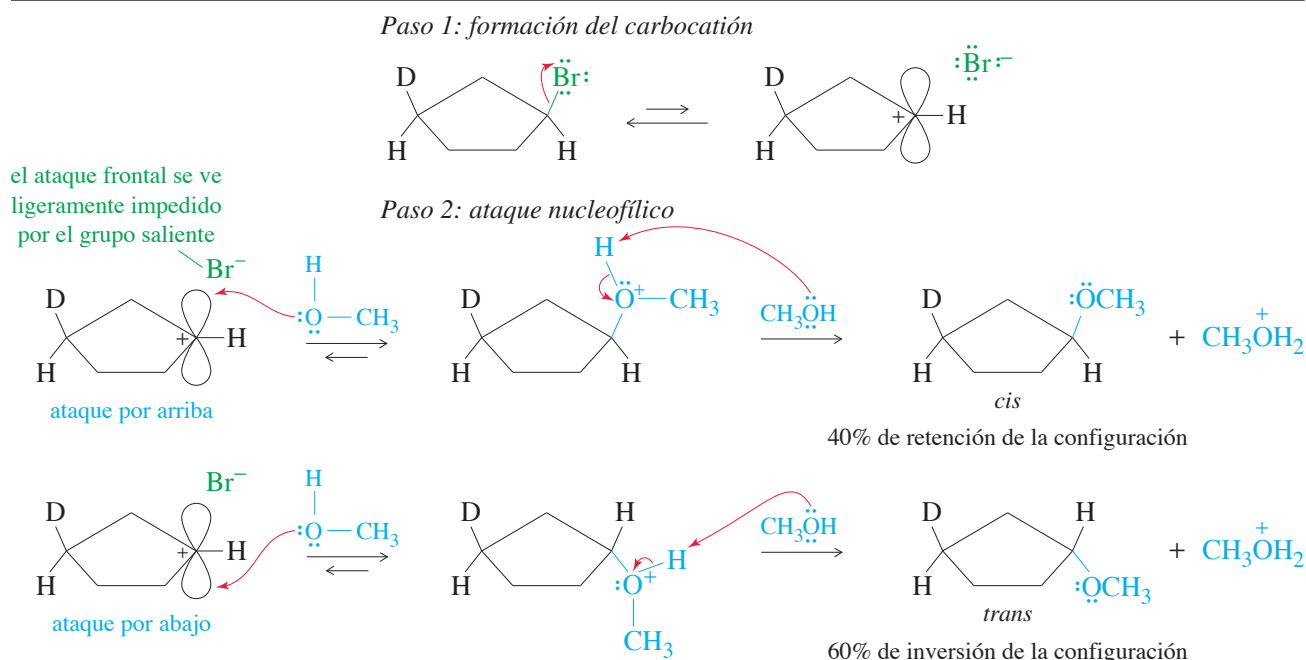
Paso 1: la ionización de un carbono tetraédrico genera un carbocatión plano.



Paso 2: un nucleófilo puede atacar cualquier lado del carbocatión.



Estos dos productos pueden ser diferentes si el átomo de carbono es estereogénico.

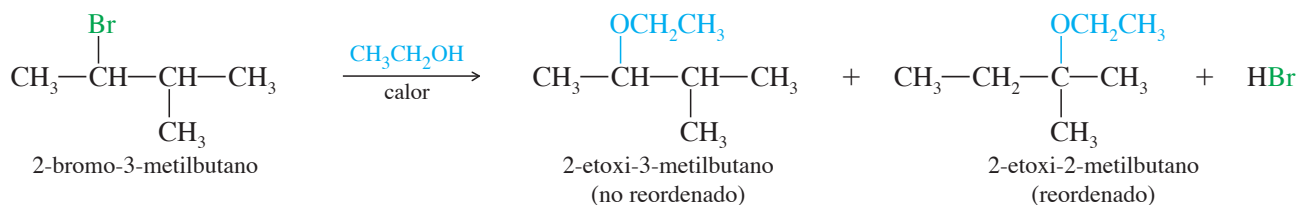


■ FIGURA 6-11

En la reacción S_N1 del *cis*-1-bromo-3-deuteriociclopentano con metanol, el carbocatión puede ser atacado por cualquier cara. Como el grupo saliente (bromuro) bloquea de manera parcial la parte frontal al momento de salir, el ataque por la parte posterior (inversión de configuración) se ve ligeramente favorecido.

Los carbocationes frecuentemente experimentan cambios estructurales, conocidos como **reordenamientos**, para formar iones más estables. Puede presentarse un reordenamiento luego de que se ha formado un carbocatión, o puede ocurrir al momento en que el grupo saliente se va. En las reacciones S_N2 no se presentan reordenamientos, ya que no se forman carbocationes y el mecanismo de un solo paso no da oportunidad a reordenamiento alguno.

Un ejemplo de una reacción con reordenamiento es la reacción S_N1 del 2-bromo-3-metilbutano en etanol a temperatura de ebullición. El producto es una mezcla de 2-etoxi-3-metilbutano (no reordenado) y 2-etoxi-2-metilbutano (reordenado).



PROBLEMA 6-25

Dé el mecanismo S_N1 para la formación de 2-etoxi-3-metilbutano, el producto no reordenado de esta reacción.

El producto reordenado, 2-etoxi-2-metilbutano, resulta de un **desplazamiento de hidruro**, el movimiento de un átomo de hidrógeno con su par de electrones de enlace. Un desplazamiento de hidruro se representa con el símbolo ~H. En este caso, el desplazamiento del hidruro convierte al carbocatión secundario recién formado en un carbocatión terciario más estable. El ataque del disolvente genera el producto reordenado.

6-15

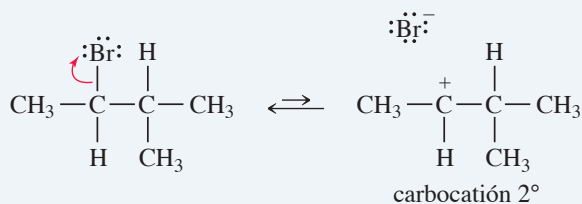
Reordenamientos en las reacciones S_N1

MECANISMO 6-6

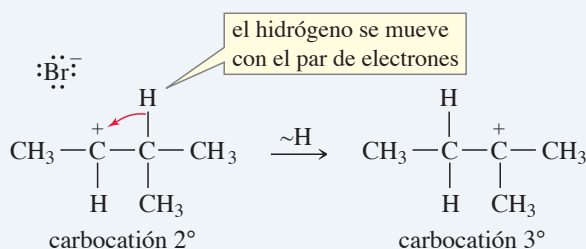
Desplazamiento de hidruro en una reacción S_N1

Los carbocationes frecuentemente se reordenan para formar carbocationes más estables. Esto puede ocurrir cuando un átomo de hidrógeno se mueve con su par de electrones de enlace. De manera formal éste es el movimiento de un ion hidruro (H^-), aunque ningún ion hidruro real libre está involucrado.

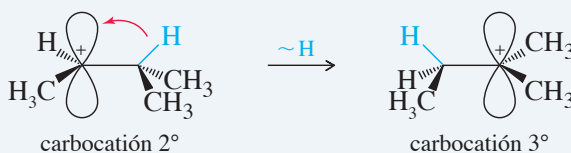
Paso 1: una ionización unimolecular genera un carbocatión.



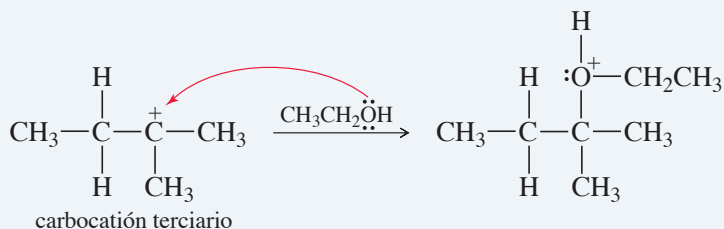
Paso 2: un desplazamiento de hidruro forma un carbocatión más estable.



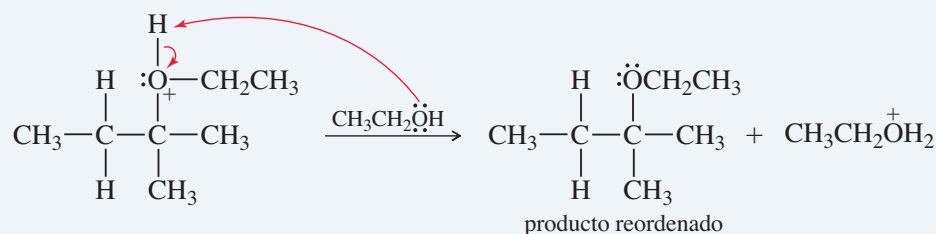
Este reordenamiento involucra el movimiento de un átomo de hidrógeno con su par de electrones de enlace sobre el orbital p vacío del carbocatión. El reordenamiento luce de este modo en tres dimensiones:



Paso 3: el disolvente (un nucleófilo débil) ataca al carbocatión reordenado.



Paso 4: la desprotonación genera el producto reordenado.



Cuando el bromuro de neopentilo se calienta en etanol *sólo* genera un producto de sustitución nucleofílica reordenado. Este producto resulta de un **desplazamiento de metilo** (representado mediante el símbolo $\sim\text{CH}_3$), la migración de un grupo metilo junto con su par de electrones. Sin reordenamiento, la ionización del bromuro de neopentilo generaría un carbocatión primario muy inestable.



Consejo para resolver problemas

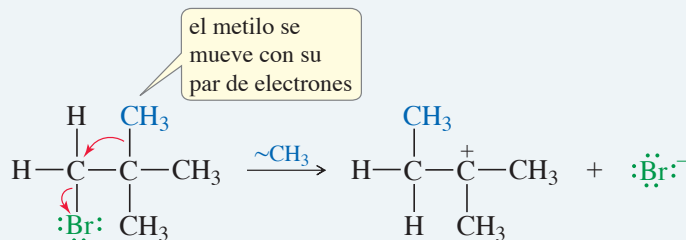
Los haluros primarios y los haluros de metilo rara vez se ionizan para formar carbocationes en disolución. Si un haluro primario se ioniza, es probable que lo haga con reordenamiento.

El desplazamiento de metilo ocurre *mientras* el ion bromuro sale, por lo que sólo se forma el carbocatión terciario más estable.

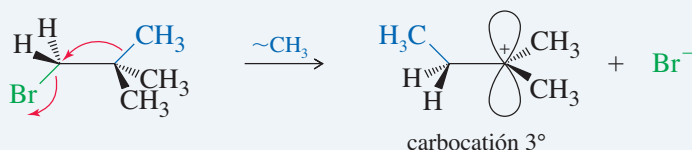
MECANISMO 6-7 Desplazamiento de metilo en una reacción S_N1

Un grupo alquilo puede reordenarse para hacer más estable a un carbocatión.

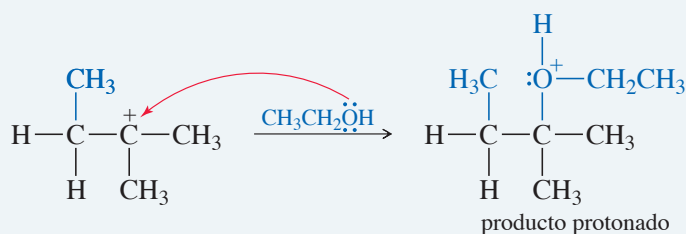
Paso 1: la ionización ocurre con un desplazamiento de metilo.



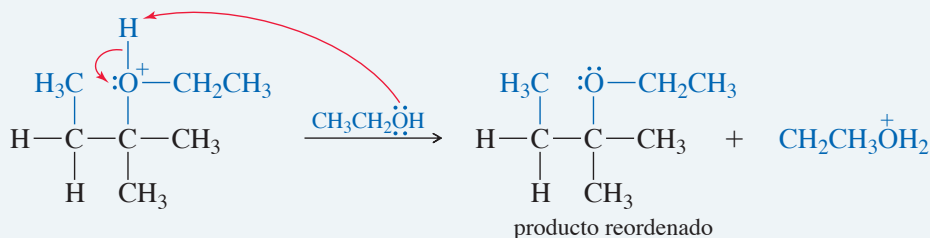
En tres dimensiones,



Paso 2: el ataque del etanol genera una versión protonada del producto reordenado.



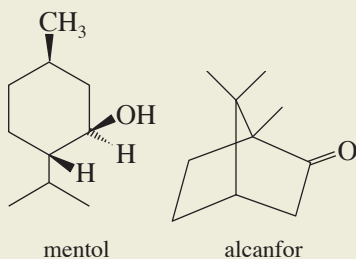
Paso 3: la desprotonación genera el producto reordenado.



Como se necesita el reordenamiento para que ocurra la ionización, sólo se observan los productos reordenados.

En general, debemos esperar reordenamientos en reacciones que involucran carbocationes, siempre que un desplazamiento de hidruro o de alquilo pueda formar un carbocatión más estable. La mayoría de los reordenamientos convierten carbocationes 2° (o 1° incipientes) en carbocationes 3° o en carbocationes estabilizados por resonancia.

Los reordenamientos de carbocationes también desempeñan una función en la formación de los terpenos naturales. El mentol y alcanfor son ejemplos de terpenos derivados de aceites vegetales. Se generan utilizando una unidad de construcción común y experimentan una serie de reordenamientos en el transcurso de la construcción para generar el carbocatión más estable.

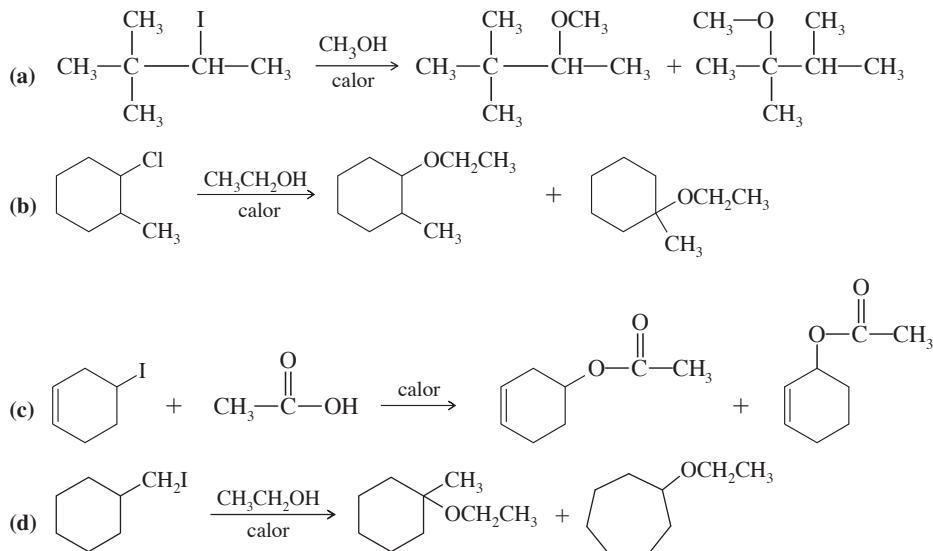


Consejo para resolver problemas

La mayoría de los reordenamientos convierten carbocationes 2° (o 1° incipientes) en carbocationes 3° o estabilizados por resonancia.

PROBLEMA 6-26

Proponga un mecanismo que involucre un desplazamiento de hidruro o de alquilo para cada reacción de solvólisis. Explique cómo cada reordenamiento forma un intermediario más estable.



6-16

Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2

Comparemos lo que sabemos sobre las reacciones S_N1 y S_N2, y luego organicemos este material en una pequeña tabla.

Efecto del nucleófilo El nucleófilo participa en el paso lento (el único paso) de la reacción S_N2, pero no en el paso lento de la S_N1. Por lo tanto, un nucleófilo fuerte promueve la S_N2, pero no la S_N1. Los nucleófilos débiles no promueven la reacción S_N2; por lo tanto, las reacciones con nucleófilos débiles generalmente utilizan el mecanismo S_N1 si el sustrato es secundario o terciario.

S_N1: la fuerza del nucleófilo no es importante (por lo general es débil).

S_N2: se necesitan nucleófilos fuertes.

Efecto del sustrato La estructura del sustrato (el haluro de alquilo) es un factor importante para determinar cuál de estos mecanismos de sustitución nucleofílica puede funcionar. Los haluros de metilo y los haluros primarios son malos sustratos para sustituciones nucleofílicas S_N1, ya que no pueden ionizarse fácilmente para formar carbocationes metilo y primarios de alta energía. Sin embargo, no están realmente impedidos, por lo que son buenos sustratos para la reacción S_N2.

Los haluros terciarios están demasiado impedidos para experimentar desplazamientos S_N2, pero pueden ionizarse para formar carbocationes terciarios. Los haluros terciarios experimentan sustituciones nucleofílicas sólo a través del mecanismo S_N1. Los haluros secundarios pueden experimentar sustituciones nucleofílicas por cualquiera de estos mecanismos, según las condiciones.

Sustratos S _N 1:	3° > 2°	(los 1° y CH ₃ X son improbables)
Sustratos S _N 2:	CH ₃ X > 1° > 2°	(los 3° no son adecuados)

Si se añade nitrato de plata (AgNO₃) a un haluro de alquilo en un buen disolvente ionizante, éste remueve al ion haluro para generar un carbocatión. Esta técnica puede forzar algunas ionizaciones improbables, lo que produce reordenamientos interesantes (vea el problema 6-29).

Efecto del disolvente El paso lento de la reacción S_N1 involucra la formación de dos iones. La solvatación de estos iones es crucial para estabilizarlos y disminuir la energía de activación para su formación. Los disolventes ionizantes muy polares como el agua y los alcoholes, son necesarios para la reacción S_N1. El disolvente puede ser calentado a temperatura de reflujo (ebullición) para proporcionar la energía necesaria para la ionización.

En el estado de transición de la reacción S_N2 se genera menos separación de carga. Una solvatación fuerte puede debilitar la fuerza del nucleófilo, debido a la energía que se necesita para retirar las moléculas del disolvente. Por lo tanto, la reacción S_N2 en general ocurre más rápido en disolventes menos polares si disuelven al nucleófilo. Los disolventes apróticos polares pueden aumentar la fuerza de los nucleófilos débiles.

S _N 1:	se necesita un buen disolvente ionizante.
S _N 2:	pueden ocurrir más rápido en un disolvente poco polar.

Cinética La rapidez de la reacción S_N1 es proporcional a la concentración del haluro de alquilo, pero no a la concentración del nucleófilo; presenta una ecuación de rapidez de primer orden.

La rapidez de la reacción S_N2 es proporcional a las concentraciones tanto del haluro de alquilo [R—X] como del nucleófilo [Nuc:⁻]; presenta una ecuación de rapidez de segundo orden.

rapidez S _N 1:	$k_r[\text{R—X}]$
rapidez S _N 2:	$k_r[\text{R—X}][\text{Nuc:}^-]$

Estereoquímica La reacción S_N1 involucra un carbocatión intermediario plano que puede ser atacado por cualquier cara. Por lo tanto, la S_N1 en general produce una mezcla de inversión y retención de la configuración.

La reacción S_N2 ocurre mediante un ataque posterior que invierte la estereoquímica del átomo de carbono. El resultado es la inversión total de la configuración.

estereoquímica S _N 1:	mezcla de retención e inversión; racemización.
estereoquímica S _N 2:	inversión total.

Reordenamientos La reacción S_N1 involucra un carbocatión intermediario. Éste puede reordenarse, por lo general a través de un desplazamiento de hidruro o de alquilo, para generar un carbocatión más estable.

La reacción S_N2 ocurre en un paso sin intermediarios. No es posible reordenamiento alguno en la reacción S_N2 .

S_N1 : los reordenamientos son comunes.
 S_N2 : los reordenamientos son imposibles.

RESUMEN Sustituciones nucleofílicas

	S_N1	S_N2
Factores promotores		
nucleófilo	los nucleófilos débiles son adecuados	se necesita un nucleófilo fuerte
sustrato (RX)	$3^\circ > 2^\circ$	$CH_3X > 1^\circ > 2^\circ$
disolvente	se necesita un buen disolvente ionizante	amplia variedad de disolventes
grupo saliente	se necesita uno bueno	se necesita uno bueno
otros	el $AgNO_3$ fuerza la ionización	
Características		
cinética	primer orden, $k_f[RX]$	segundo orden, $k_f[RX][Nuc:]$
estereoquímica	mezcla de inversión y retención	inversión total
reordenamientos	comunes	imposibles

Consejo para resolver problemas

La fuerza del nucleófilo (o base) determina el orden de la reacción. Los nucleófilos fuertes promueven reacciones de segundo orden, y los débiles reaccionan más comúnmente por medio de reacciones de primer orden. Además, las S_N2 no son probables con haluros 3° , y las S_N1 no lo son con haluros 1° .

PROBLEMA 6-27

Para cada reacción, diga cuál es el producto de sustitución nucleofílica esperado y prediga si el mecanismo será predominantemente de primer orden (S_N1) o de segundo (S_N2).

- 2-cloro-2-metilbutano + CH_3COOH
- bromuro de isobutilo + metóxido de sodio
- 1-yodo-1-metilciclohexano + etanol
- bromuro de ciclohexilo + metanol
- bromuro de ciclohexilo + etóxido de sodio

PROBLEMA 6-28

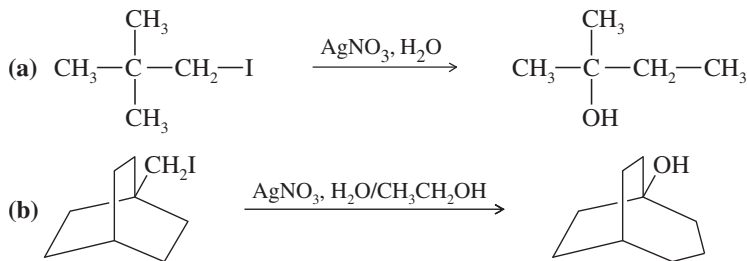
Bajo ciertas condiciones, cuando el (*R*)-2-bromobutano se calienta con agua, la sustitución nucleofílica S_N1 ocurre el doble de rápido que la S_N2 . Calcule el e.e. (exceso enantiomérico) y el giro específico esperado para el producto. El giro específico del (*R*)-butan-2-ol es -13.5° . Suponga que la S_N1 genera cantidades iguales de los dos enantiómeros.

PROBLEMA 6-29

Un sustrato de primer orden renuente puede ser forzado a ionizarse añadiendo un poco de nitrato de plata (una de las pocas sales de plata solubles) a la reacción. El ion plata reacciona con el halógeno para formar un haluro de plata (una reacción altamente exotérmica), y generando el catión del grupo alquilo.



Escriba mecanismos para los siguientes reordenamientos promovidos por la plata.



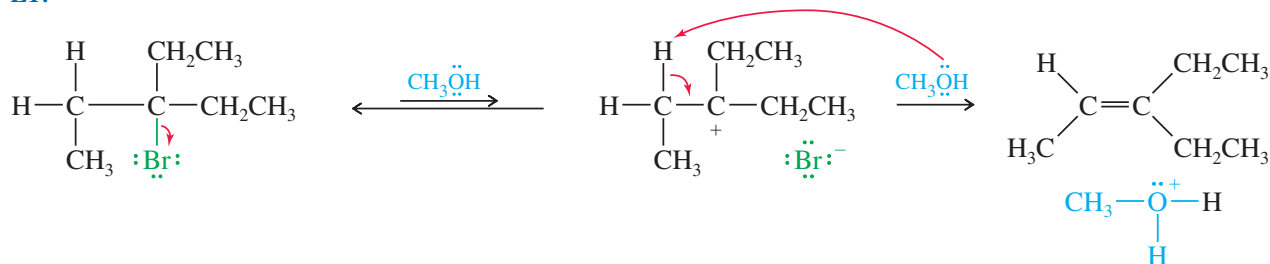
6-17

Eliminación de primer orden: reacción E1

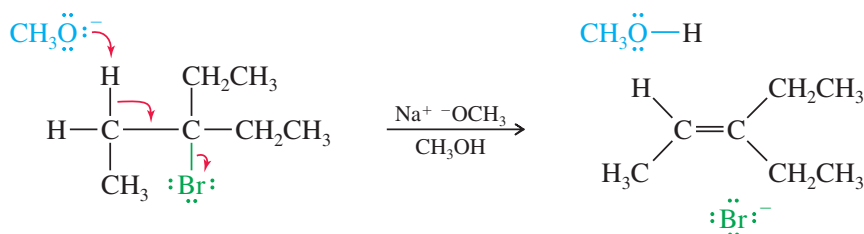
Una **eliminación** involucra la pérdida de dos átomos o grupos del sustrato, generalmente con la formación de un enlace pi. Las reacciones de eliminación con frecuencia acompañan y compiten con las sustituciones nucleofílicas. Al modificar los reactivos y las condiciones podemos modificar una reacción para favorecer una sustitución nucleofílica o una eliminación. Primero estudiaremos las eliminaciones por sí mismas, y luego consideraremos a las sustituciones nucleofílicas y las eliminaciones juntas, para intentar predecir qué productos y qué mecanismos son probables con un conjunto dado de reactivos y condiciones.

De acuerdo con los reactivos y las condiciones involucradas, una eliminación podría ser un proceso de primer orden, E1, o de segundo, E2. Los siguientes ejemplos muestran los tipos de eliminaciones que abarcaremos en este capítulo.

E1:



E2:



6-17A Mecanismo y cinética de la reacción E1

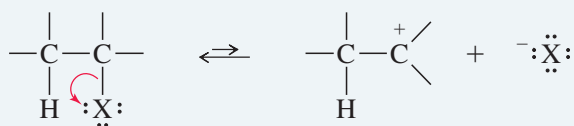
La abreviatura **E1** significa *Eliminación Unimolecular*. El mecanismo se conoce como *unimolecular* porque el estado de transición limitante de la rapidez involucra a una sola molécula, en lugar de una colisión entre dos moléculas. El paso lento de una reacción E1 es la misma que la de la reacción S_N1: ionización unimolecular para formar un carbocatión. En un segundo paso rápido, una base abstrae un protón del átomo de carbono adyacente al C⁺. Los electrones que una vez formaron el enlace carbono-hidrógeno, ahora forman un enlace pi entre dos átomos de carbono. El mecanismo general para la reacción E1 aparece en el mecanismo clave 6-8.

MECANISMO CLAVE 6-8 La reacción E1

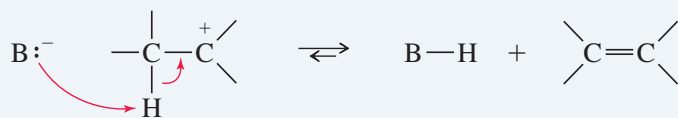
La reacción E1 necesita una ionización para formar un carbocatión intermediario, al igual que la S_N1, por lo que tiene el mismo orden de reactividad: 3° > 2° >> 1°.

Una base (por lo general débil) desprotona al carbocatión para formar un alqueno.

Paso 1: ionización unimolecular para formar un carbocatión (limitante de la rapidez).

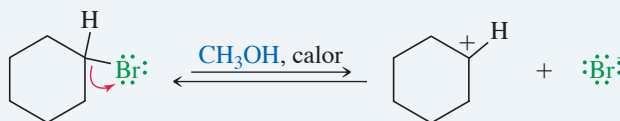


Paso 2: la desprotonación mediante una base débil (generalmente el disolvente) genera el alqueno (rápido).

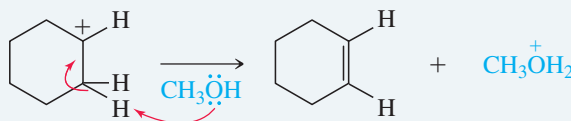


EJEMPLO: eliminación E1 de bromociclohexano en metanol.

Paso 1: la ionización genera un carbocatión y un ion bromuro en un paso lento.



Paso 2: el metanol abstrae un protón para generar ciclohexeno en un paso rápido.



PROBLEMA: muestre qué ocurre en el paso 2 del ejemplo (Eliminación de E1 del bromociclohexano en metanol) si el disolvente actúa como un *nucleófilo* en lugar de como una *base*.

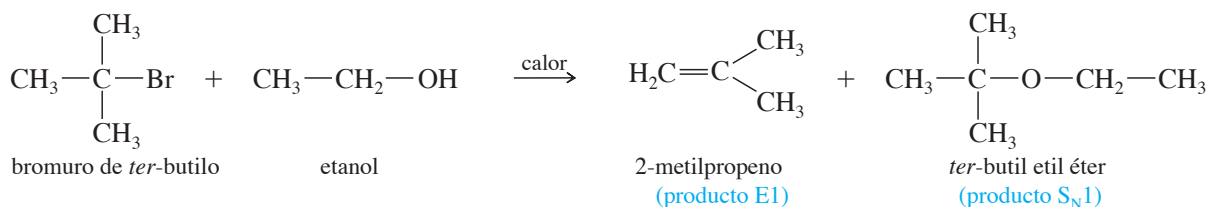
Como el paso limitante de la rapidez involucra la ionización unimolecular del haluro de alquilo, la ecuación de rapidez es de primer orden. La rapidez depende sólo de la concentración del haluro de alquilo y no de la fuerza o concentración de la base.

$$\text{Rapidez E1} = k_r[\text{RX}]$$

La base débil (por lo general el disolvente) participa en el segundo paso rápido de la reacción.

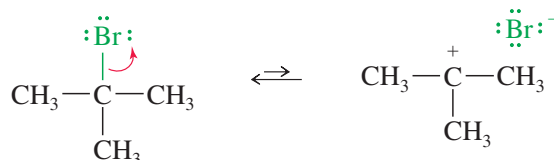
6-17B Competencia con la reacción S_N1

La reacción E1 casi siempre compite con la reacción S_N1. Siempre que se forma un carbocatión éste puede experimentar una sustitución nucleofílica o una eliminación, y el resultado generalmente es una mezcla de productos. La siguiente reacción muestra la formación de los productos de la eliminación y la sustitución nucleofílica en la reacción del bromuro de *ter*-butilo con etanol en ebullición.

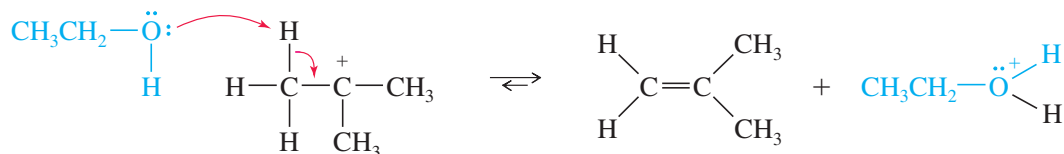


El producto 2-metilpropeno es el resultado de una **deshidrohalogenación**, una eliminación de un átomo de hidrógeno y de un halógeno. Bajo estas condiciones de primer orden (la ausencia de una base fuerte), la deshidrohalogenación ocurre mediante el mecanismo E1: la ionización del haluro de alquilo genera un carbocatión intermediario, el cual pierde un protón para formar el alqueno. La sustitución nucleofílica es el resultado del ataque nucleofílico sobre el carbocatión. El etanol sirve como base en la eliminación y como nucleófilo en la sustitución nucleofílica.

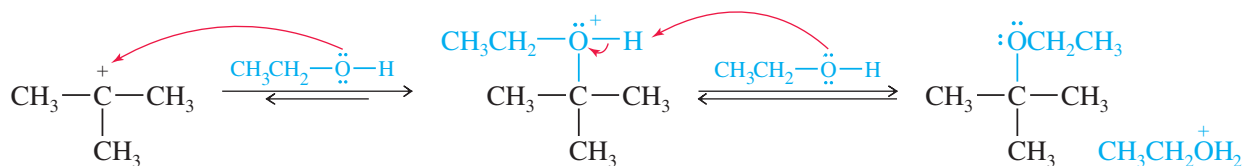
Paso 1: ionización para formar un carbocatión.



Paso 2 (a través del mecanismo E1): ataque básico mediante el cual el disolvente abstrae un protón para generar un alqueno.



o, paso 2 (a través del mecanismo S_N1): ataque nucleofílico del disolvente al carbocatión.



En condiciones ideales, una de estas reacciones de primer orden genera un buen rendimiento de uno u otro producto. Sin embargo, con frecuencia los carbocationes intermediarios reaccionan de dos o más formas y forman mezclas de productos. Por esta razón, las reacciones S_N1 y E1 de los haluros de alquilo no se utilizan frecuentemente para la síntesis orgánica, aunque se han estudiado con gran detalle para aprender sobre las propiedades de los carbocationes.

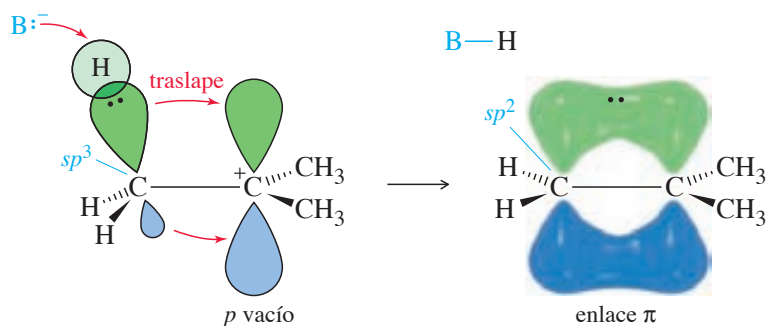
PROBLEMA 6-30

La sustitución nucleofílica S_N1 y la eliminación E1 compiten en la misma reacción.

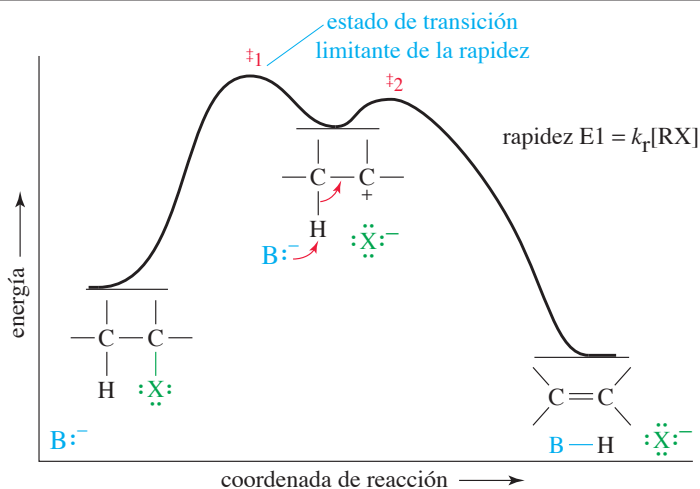
- Proponga un mecanismo y prediga los productos de la solvolisis del 1-bromo-1-metilciclopentano en etanol.
- Compare la función del disolvente (etanol) en las reacciones E1 y S_N1 .

6-17C Orbitales y energía de la reacción E1

En el segundo paso del mecanismo E1, el átomo de carbono adyacente al C^+ debe rehibridarse a sp^2 cuando la base ataca al protón y los electrones fluyen hacia el nuevo enlace pi.



El diagrama de energía de reacción del mecanismo E1 (figura 6-12) es parecido al de la reacción S_N1 . El paso de ionización es muy endotérmico, con un estado de transición limitante de la rapidez. El segundo paso es una desprotonación rápida y exotérmica realizada por una base. La base no se involucra en la reacción hasta *después* del paso limitante de la rapidez, por



■ FIGURA 6-12

Diagrama de energía de reacción del mecanismo E1. El primer paso es una ionización limitante de la rapidez. Compare este perfil de energía con el de la reacción S_N1 de la figura 6-8.

lo que la rapidez sólo depende de la concentración del haluro de alquilo. Las bases débiles son comunes en las reacciones E1.

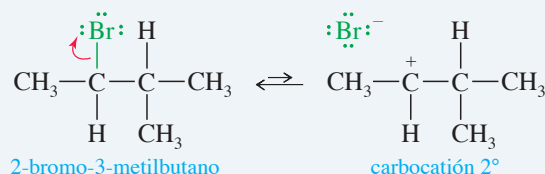
6-17D Reordenamientos en reacciones E1

Como otras reacciones de los carbocationes, la E1 puede presentar reordenamientos. Compare la siguiente reacción E1 (con reordenamiento) con la reacción S_N1 del mismo sustrato, la cual aparece en el mecanismo 6-6. Observe que el disolvente actúa como base en la reacción E1 y como nucleófilo en la reacción S_N1.

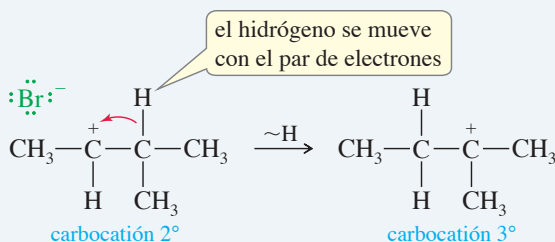
MECANISMO 6-9 Reordenamiento en una reacción E1

Como otras reacciones que involucran carbocationes, la E1 puede presentar reordenamientos.

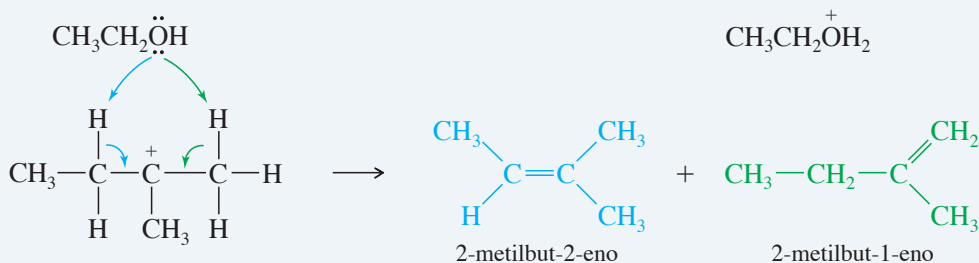
Paso 1: ionización para formar un carbocatión. (Lento).



Paso 2: un desplazamiento de hidruro forma un carbocatión más estable. (Rápido).



Paso 3: el disolvente poco básico elimina cualquier protón adyacente. (Rápido).

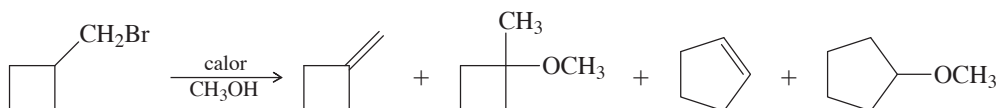


PROBLEMA 6-31

La solvólisis del 2-bromo-3-metilbutano potencialmente puede generar varios productos, incluidos los de la E1 como los de la S_N1, a partir del carbocatión no reordenado y del carbocatión reordenado. Los mecanismos 6-6 (página 250) y 6-9 (arriba) muestran los productos del carbocatión reordenado. Haga un resumen de todos los productos posibles, mostrando de qué carbocatión se derivan y si son los productos de la reacción E1 o de la S_N1.

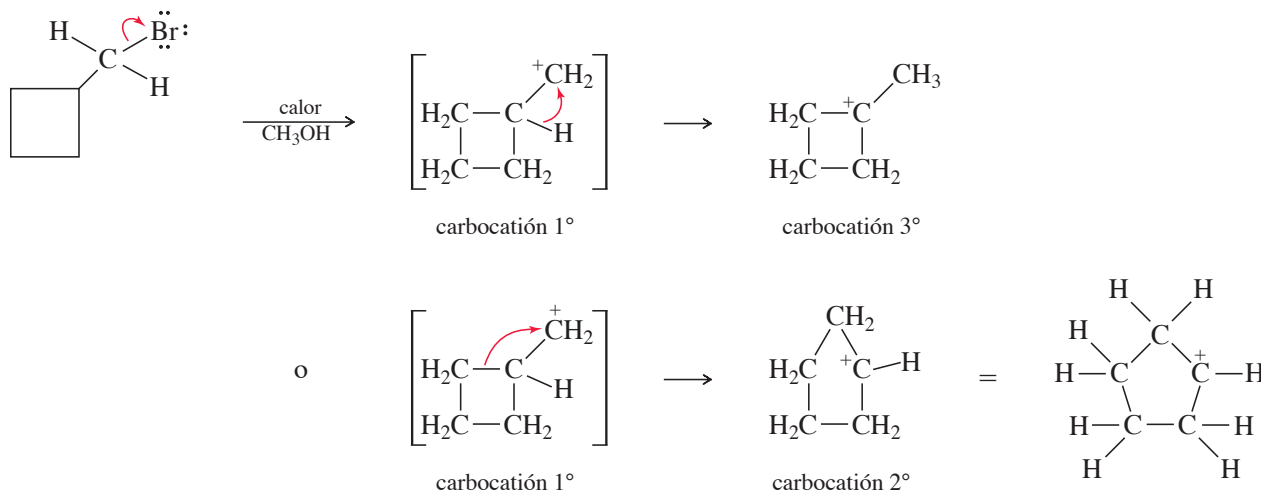
PROBLEMA 6-1 (PARCIALMENTE RESUELTO)

Cuando el siguiente compuesto se calienta en metanol, se forman distintos productos. Proponga mecanismos para explicar los cuatro productos que se muestran.



(Continúa)

Solución: sin una base fuerte y un buen disolvente ionizante esperaríamos una reacción de primer orden. Sin embargo, se trata de un haluro de alquilo primario, por lo que la ionización es difícil a menos que se reordene. Es posible que se reordene durante su formación, pero nos imaginaremos la formación del catión y luego el reordenamiento.



A partir de estos intermediarios reordenados, mediante la pérdida de un protón (E1) o por el ataque del disolvente (S_N1) se generan los productos observados. Note que la reacción real puede generar otros productos además de éstos, pero no se requieren en el problema.

PROBLEMA 6-32

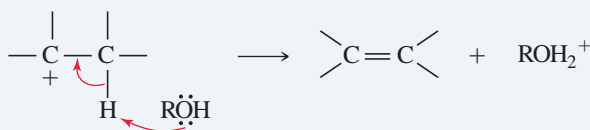
Termine el problema 6-1 parcialmente resuelto, mostrando cómo los carbocationes reordenados generan los cuatro productos que se ilustran en el problema. Sea cuidadoso cuando utilice flechas curvas para mostrar la desprotonación y el ataque nucleofílico del disolvente. Las flechas curvas siempre muestran el movimiento de electrones, no el movimiento de protones u otras especies.

Ahora podemos resumir cuatro formas en las que un carbocatión puede reaccionar para volverse más estable.

RESUMEN Reacciones de los carbocationes

Un carbocatión puede

1. Reaccionar con su propio grupo saliente para volver a formar el reactivo: $\text{R}^+ + :\text{X}^- \longrightarrow \text{R}-\text{X}$
2. Reaccionar con un nucleófilo para formar un producto de sustitución nucleofílica (S_N1): $\text{R}^+ + \text{Nuc}^- \longrightarrow \text{R}-\text{Nuc}$
3. Perder un protón para formar un producto de eliminación (un alqueno) (E1):



4. Reordenarse para formar un carbocatión más estable y reaccionar después.

El orden de estabilidad de los carbocationes es: estabilizados por resonancia, $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$.

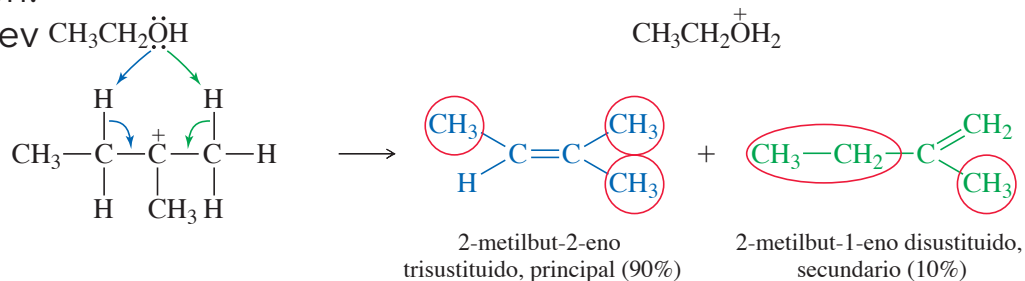
PROBLEMA 6-33

Dé los productos de la sustitución nucleofílica y de la eliminación que esperarías de las siguientes reacciones.

- (a) 3-bromo-3-etilpentano calentado en metanol
- (b) 1-yodo-1-metilciclopentano calentado en etanol
- (c) 3-bromo-2,2-dimetilbutano calentado en etanol
- (d) 1-yodo-2-metilciclohexano + nitrato de plata en agua (vea el problema 6-29)

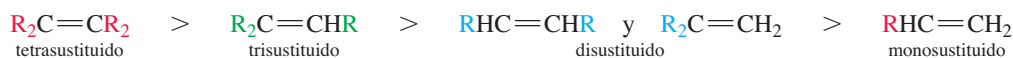
6-18

Orientación
posicional de la
eliminación:
regla de Zaitsev



El primer producto tiene un enlace doble *trisustituido*, con tres sustituyentes (en círculos) en los carbonos con enlace doble; tiene la fórmula general $\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$. El segundo producto tiene un enlace doble *disustituido*, con la fórmula general $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (o $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$). En la mayoría de las eliminaciones E1 y E2, donde hay dos o más productos posibles de la eliminación, *el producto con el enlace doble más sustituido será el predominante*. A este principio general se le conoce como **regla de Zaitsev**,* y se dice que las reacciones que producen el alqueno más sustituido siguen la **orientación de Zaitsev**.

REGLA DE ZAITSEV: en las reacciones de eliminación predomina el alqueno más sustituido.



Este orden de preferencia es el mismo que el orden de estabilidad de los alquenos. En la sección 7-7 consideraremos con más detalle la estabilidad de los alquenos, pero por el momento, basta con saber que los alquenos más sustituidos son más estables. En el capítulo 7 estudiaremos algunas reacciones inusuales que no siguen la regla de Zaitsev.

PROBLEMA 6-34

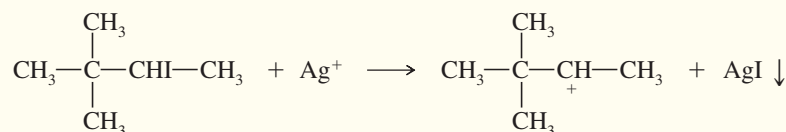
Cuando el 1-bromo-1-metilciclohexano se calienta en etanol durante largo tiempo, se generan tres productos: un éter y dos alquenos. Prediga los productos de esta reacción y proponga un mecanismo para su formación. Prediga cuál de los dos alquenos es el producto principal de la eliminación.

PROBLEMA RESUELTO 6-2

Cuando el 3-yodo-2,2-dimetilbutano se hace reaccionar con nitrato de plata en etanol, se forman tres productos de la eliminación. Dibuje sus estructuras y prediga cuáles se forman en mayor proporción.

SOLUCIÓN

El nitrato de plata reacciona con el yoduro de alquilo, y genera yoduro de plata y un catión.

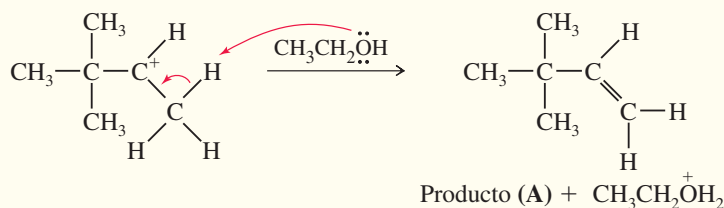


(Continúa)

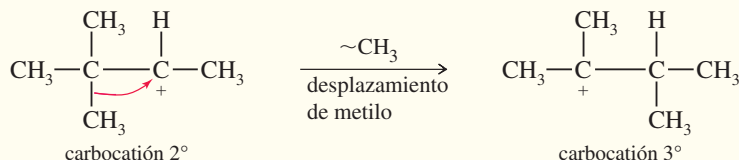
*Zaitsev es una transliteración del ruso y también puede escribirse como Saytzeff.

Este carbocatión secundario puede perder un protón para generar un alqueno sin reordenamiento (A), o puede reordenarse para formar un carbocatión terciario más estable.

Pérdida de un protón

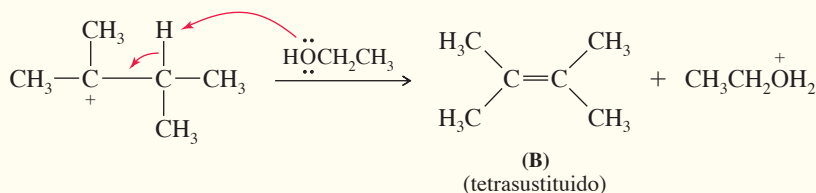


Reordenamiento

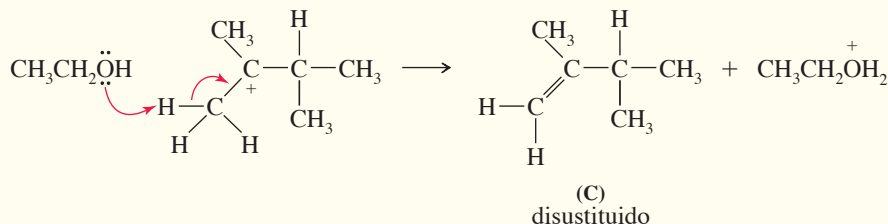


El carbocatión terciario puede perder un protón de cualquiera de las dos posiciones. Uno de los productos (B) es un alqueno tetrasustituido y el otro (C) es uno disustituido.

Formación de un alqueno tetrasustituido



Formación de un alqueno disustituido



El producto B predomina sobre el producto C porque el enlace doble de B está más sustituido. Que el producto A sea el producto principal dependerá de las condiciones específicas de la reacción y de si la pérdida del protón o el reordenamiento ocurren más rápido.

Consejo para resolver problemas

Siempre que se forme un carbocatión cerca de un carbono altamente sustituido, considere que puede ocurrir un reordenamiento.

PROBLEMA 6-35

Cada uno de los dos carbocationes del problema resuelto 6-2 también puede reaccionar con etanol para generar un producto de sustitución nucleofílica. Dibuje las estructuras de los dos productos de sustitución nucleofílica que se forman en esta reacción.

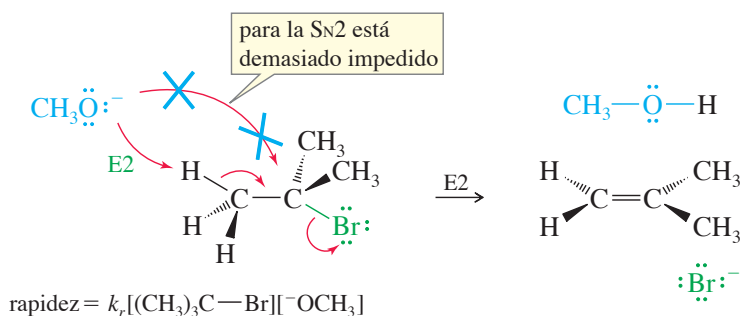
Una eliminación también puede ocurrir bajo condiciones de segundo orden cuando está presente una base fuerte. Como ejemplo considere la reacción del bromuro de *ter*-butilo con el ion metóxido en metanol.

Ésta es una reacción de segundo orden, ya que el ion metóxido es una base fuerte y también un nucleófilo fuerte. Este ion ataca al haluro de alquilo más rápido de lo que el haluro puede ionizarse para generar una reacción de primer orden. Sin embargo, no se observa producto de sustitución nucleofílica (*ter*-butil metil éter). El mecanismo $\text{S}_\text{N}2$ es bloqueado debido a que

6-19

Eliminación de segundo orden: reacción E2

el haluro de alquilo terciario está demasiado impedido. El producto observado es el 2-metilpropeno, el cual resulta de la eliminación de HBr y la formación de un enlace doble.



La rapidez de esta eliminación es proporcional a las concentraciones del haluro de alquilo y la base, lo que produce una ecuación de rapidez de segundo orden. Éste es un proceso *bimolecular*, en el que la base y el haluro de alquilo participan en el estado de transición, por lo que este mecanismo se abrevia como **E2**, por *Eliminación Bimolecular*.

$$\text{rapidez E2} = k_r[RX][B:]^-]$$

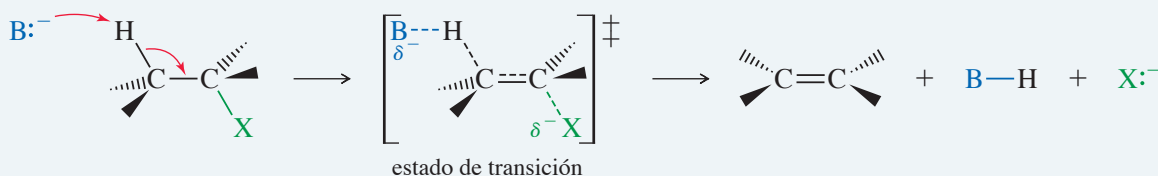
En la reacción E2 que acabamos de ver, el metóxido reacciona como una *base* y no como *nucleófilo*. La mayoría de los nucleófilos fuertes también son bases fuertes y, por lo general, cuando se utiliza una base o un nucleófilo fuerte con un mal sustrato S_N2 , como un haluro de alquilo terciario o uno secundario impedido, el resultado es una eliminación. En lugar de atacar la parte posterior del carbono electrofílico impedido, el metóxido abstrae un protón de uno de los grupos metilo. Esta reacción ocurre en un paso, y el bromuro sale cuando la base abstrae un protón.

En el mecanismo general de la reacción E2, una base fuerte abstrae un protón de un átomo de carbono adyacente al que tiene el grupo saliente. Cuando la base abstrae un protón, se forma un enlace doble y el grupo saliente se va. Como la reacción S_N2 , la E2 es una reacción *concertada* en la que se rompen enlaces y al mismo tiempo, en un solo paso, se forman nuevos.

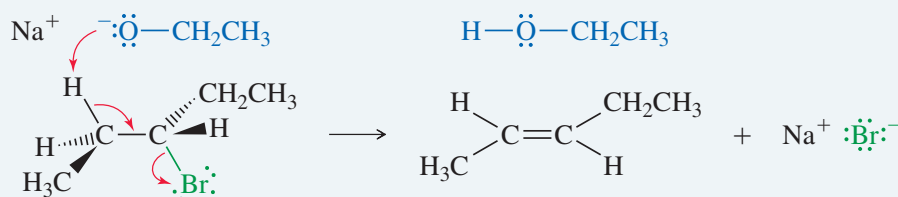
MECANISMO CLAVE 6-10

La reacción E2

La reacción concertada E2 ocurre en un solo paso. Una base fuerte abstrae un protón de un carbono cercano al grupo saliente y este último se sale. El producto es un alqueno.



EJEMPLO: eliminación E2 del 3-bromopentano con etóxido de sodio.



El orden de reactividad de los haluros de alquilo en las reacciones E2 es $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$.

PROBLEMA 6-36

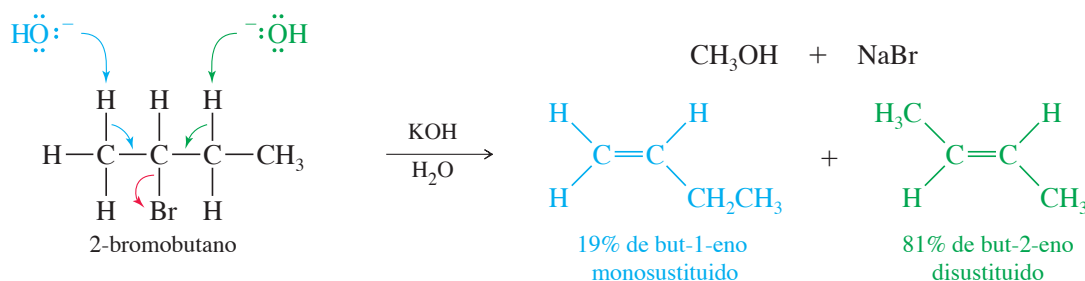
Bajo condiciones de segundo orden (base/nucleófilo fuerte), las reacciones S_N2 y E2 pueden ocurrir simultáneamente y competir entre sí. Muestre los productos que podrían esperarse de la reacción del 2-bromo-3-metilbutano (un haluro de alquilo secundario moderadamente impedido) con etóxido de sodio.

Reactividad del sustrato en la E2 El orden de reactividad de los haluros de alquilo en una deshidrohalogenación E2 es

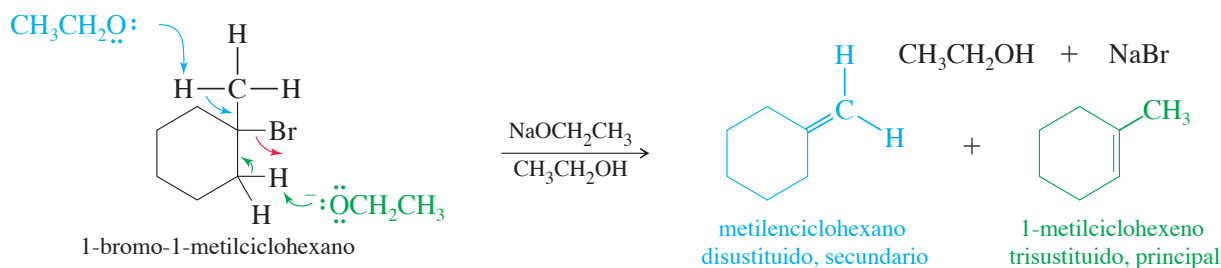


Este orden de reactividad refleja la mayor estabilidad de los enlaces dobles muy sustituidos. La eliminación de un haluro terciario genera un alqueno más sustituido que la eliminación de un haluro secundario, el cual genera un alqueno más sustituido que un haluro primario. Las estabilidades de los productos alqueno se reflejan en los estados de transición, con energías de activación más bajas y con una rapidez mayor para la eliminación de haluros de alquilo que dan pie a alquenos altamente sustituidos.

Mezclas de productos en la E2 La reacción E2 necesita la abstracción de un protón del átomo de carbono cercano que tiene al halógeno. Si hay dos o más posibilidades, es probable que se formen mezclas de productos. En la mayoría de los casos la regla de Zaitsev predice cuál de los productos posibles será el principal, es decir, el alqueno más sustituido. Por ejemplo, la reacción E2 del 2-bromobutano con hidróxido de potasio resulta en una mezcla de dos productos, but-1-eno (un alqueno monosustituido) y but-2-eno (un alqueno disustituido). Como predice la regla de Zaitsev, el isómero disustituido, but-2-eno, es el producto principal.



Del mismo modo, la reacción del 1-bromo-1-metilciclohexano con etóxido de sodio produce una mezcla de un alqueno disustituido y un alqueno trisustituido. El alqueno trisustituido es el producto principal.



PROBLEMA 6-37

- Prediga los productos de eliminación de las siguientes reacciones. Cuando sea probable que se formen dos alquenos, prediga cuál será el producto principal. Explique sus respuestas, mostrando el grado de sustitución de cada enlace doble en los productos.
- ¿Cuál de estas reacciones podrían generar productos de eliminación y de sustitución nucleofílica?
 - 2-bromopentano + NaOCH₃
 - 3-bromo-3-metilpentano + NaOMe (Me = Metilo, CH₃)
 - 2-bromo-3-etilpentano + NaOH
 - cis*-1-bromo-2-metilciclohexano + NaOEt (Et = etilo, CH₂CH₃)

Consejo para resolver problemas

La regla de Zaitsev por lo regular aplica a reacciones E2, a menos que la base y el grupo saliente sean muy voluminosos.

6-20

Estereoquímica de la reacción E2

Las eliminaciones catalizadas por enzimas generalmente se llevan a cabo mediante mecanismos E2 y producen un solo estereoisómero. Hay dos grupos catalíticos involucrados: uno abstrae el hidrógeno y el otro ayuda a la partida del grupo saliente. Los grupos están ubicados adecuadamente para permitir una eliminación anti-coplanar.

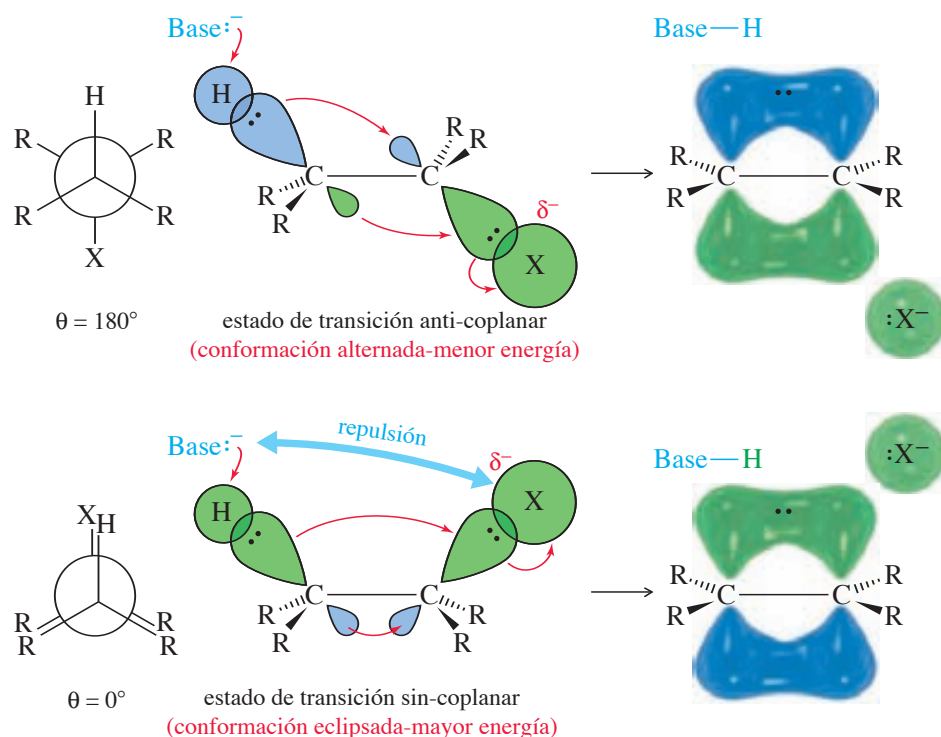
Al igual que la reacción S_N2 , la E2 sigue un **mecanismo concertado**: la ruptura y formación de enlaces ocurre al mismo tiempo, y la formación parcial de enlaces nuevos disminuye la energía del estado de transición. Los mecanismos concertados requieren arreglos geométricos específicos, para que los orbitales de los enlaces que se están rompiendo puedan traslaparse con aquellos que se están formando y los electrones puedan fluir sin problema de un enlace a otro. El arreglo geométrico que necesita la reacción S_N2 es la de ataque por la parte posterior, mientras que la reacción E2 necesita un arreglo coplanar de los orbitales.

La eliminación E2 necesita la formación parcial de un nuevo enlace π en el estado de transición, con sus orbitales paralelos p . Los electrones que en algún momento formaron un enlace $C-H$ deben comenzar a traslaparse con el orbital que está desocupando el grupo saliente. La formación de este nuevo enlace π implica que estos dos orbitales sp^3 deben ser paralelos y el traslape π sea posible cuando el hidrógeno y el halógeno salgan, y los orbitales vuelvan a hibridarse como los orbitales p del nuevo enlace π .

La figura 6-13 muestra dos conformaciones que proporcionan la alineación coplanar necesaria del grupo saliente, el hidrógeno que parte y los dos átomos de carbono. Cuando el hidrógeno y el halógeno son **anti** entre sí ($\theta = 180^\circ$), sus orbitales están alineados. A esto se le llama conformación **anti-coplanar**. Cuando el hidrógeno y el halógeno se eclipsan entre sí ($\theta = 0^\circ$), sus orbitales nuevamente están alineados. A esto se le conoce como conformación **sin-coplanar**. Construya un modelo que corresponda a la figura 6-13 y utilícelo para continuar con esta explicación.

De estas conformaciones, el arreglo anti-coplanar es el que se ve con mayor frecuencia en las reacciones E2. El estado de transición del arreglo anti-coplanar es una conformación alternada con la base alejada del grupo saliente. En la mayoría de los casos este estado de transición tiene menos energía que el correspondiente a la eliminación sin-coplanar.

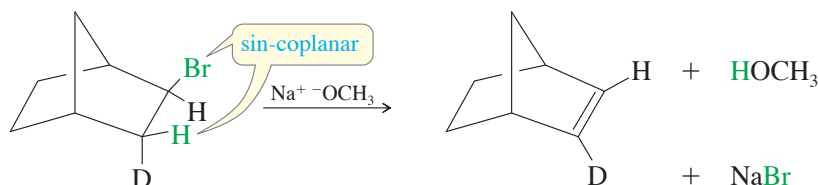
El estado de transición para la eliminación sin-coplanar es una conformación eclipsada. Además de la energía más elevada que resulta de interacciones eclipsantes, el estado de transición sufre por la interferencia entre la base atacante y el grupo saliente. Para abstraer el protón, la base debe acercarse mucho al grupo saliente. En la mayoría de los casos, el grupo saliente es voluminoso y tiene carga negativa, y la repulsión entre la base y el grupo saliente eleva la energía del estado de transición sin-coplanar.



■ FIGURA 6-13

Estados de transición concertados de la reacción E2. Los orbitales del átomo de hidrógeno y del haluro deben estar alineados para que puedan comenzar a formar un enlace π en el estado de transición.

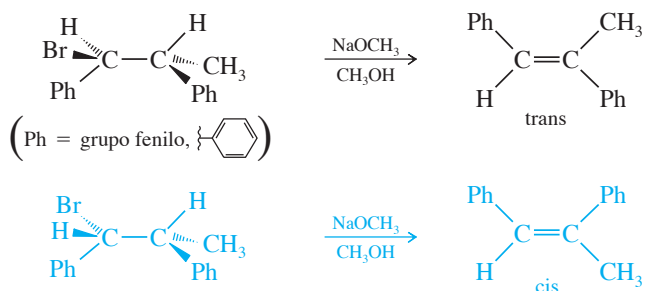
Algunas moléculas están rígidamente unidas en conformaciones eclipsadas (o casi eclipsadas), con un átomo de hidrógeno y un grupo saliente en un arreglo sin-coplanar. Es muy probable que tales compuestos experimenten una eliminación E2 mediante un mecanismo concertado sin-coplanar. La marca en el deuterio, D, el isótopo del hidrógeno con número de masa 2, se utiliza en la siguiente reacción para mostrar qué átomo es abstraído por la base. Sólo el átomo de hidrógeno es abstraído, ya que está unido al átomo de bromo en una posición sin-coplanar. Sin embargo, recuerde que las eliminaciones sin-coplanares son inusuales y que las eliminaciones anti-coplanares son más comunes.



La E2 es una reacción **estereoespecífica**, ya que diferentes estereoisómeros de la materia prima reaccionan para dar estereoisómeros distintos del producto. Esta estereoespecificidad resulta del estado de transición anti-coplanar que generalmente está involucrado en la E2. En el capítulo 7 consideraremos más de las implicaciones del estado de transición anti-coplanar. Por el momento, el problema 6-38 le dará la oportunidad de construir modelos y ver cómo la estereoquímica de una eliminación E2 convierte distintos estereoisómeros de los reactivos en diferentes estereoisómeros del producto.

PROBLEMA 6-38

Cuando el primer compuesto que mostramos aquí se hace reaccionar con metóxido de sodio, el único producto de eliminación es el isómero *trans*. El segundo diastéromero (azul) sólo genera el producto *cis*. Utilice sus modelos y dibujos detallados de los estados de transición para explicar estos resultados.



Consejo para resolver problemas

Los modelos siempre son útiles cuando una estereoquímica compleja está involucrada.

Resumamos los puntos principales sobre las reacciones E1 y E2, enfocándonos en los factores que nos ayudan a predecir cuáles de estos mecanismos funcionarán bajo un conjunto dado de condiciones experimentales. Luego organizaremos estos factores en una tabla breve.

Efecto de la base La naturaleza de la base es el factor más importante que determinará si una eliminación seguirá el mecanismo E1 o E2. Si una base fuerte está presente, la rapidez de la reacción bimolecular será mayor que la rapidez de ionización, y la reacción E2 predominará (tal vez acompañada por la S_N2).

Si no hay una base fuerte presente, entonces un buen disolvente hace que sea probable una ionización unimolecular. La subsiguiente pérdida de un protón de una base débil (como el disolvente) ocasiona la eliminación. Bajo estas condiciones, por lo general predomina la reacción E1, usualmente acompañada por la S_N1 .

E1: la fuerza de la base no es importante (generalmente es débil).

E2: necesita bases fuertes.

6-21

Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2

Efecto del disolvente El paso lento de la reacción E1 es la formación de dos iones. Al igual que la S_N1 , la reacción E1 depende en gran medida de los disolventes ionizantes polares como el agua y los alcoholes.

En la reacción E2, el estado de transición dispersa sobre toda la molécula la carga negativa de la base. No se necesita más solvatación en el estado de transición E2 que en los reactivos. Por lo tanto, la E2 es menos sensible al disolvente; de hecho, algunos reactivos son bases más fuertes en disolventes menos polares.

E1: necesita un buen disolvente ionizante.

E2: la polaridad del disolvente no es tan importante.

Efecto del sustrato Tanto para la reacción E1 como para la E2, el orden de reactividad es

E1, E2: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ (por lo general el 1° no va con la E1)

En la reacción E1, el paso limitante de la rapidez es la formación de un carbocatión y el orden de reactividad refleja la estabilidad de los carbocationes. En la reacción E2, los haluros más sustituidos generalmente forman alquenos más sustituidos y más estables.

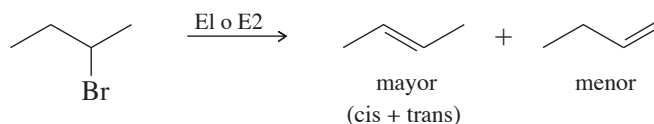
Cinética La rapidez de la reacción E1 es proporcional a la concentración del haluro de alquilo [RX] pero no de la concentración de la base. Ésta sigue una ecuación de rapidez de primer orden.

La rapidez de la reacción E2 es proporcional a las concentraciones del haluro de alquilo [RX] y de la base $[B:]^-$. Ésta sigue una ecuación de rapidez de segundo orden.

rapidez E1 = $k_r[RX]$

rapidez E2 = $k_r[RX][B:]^-$

Orientación de la eliminación En la mayoría de las eliminaciones E1 y E2 con dos o más productos posibles, predomina el producto con el enlace doble más sustituido (el producto más estable). A este principio se le conoce como **regla de Zaitsev**, y al producto más altamente sustituido se le llama **producto de Zaitsev**.



E1, E2: por lo general, orientación de Zaitsev.

Estereoquímica La reacción E1 comienza con una ionización para generar un carbocatión plano. No se necesita una geometría en particular para la ionización.

La reacción E2 ocurre a través de un mecanismo concertado que requiere un arreglo coplanar de los enlaces de los átomos que están siendo eliminados. El estado de transición por lo general es anti-coplanar, aunque puede ser sin-coplanar en el caso de sistemas rígidos.

E1: no se necesita una geometría en particular para el paso lento.

E2: se necesita un arreglo coplanar (generalmente anti) para el estado de transición.

Reordenamientos La reacción E1 involucra un carbocatión intermediario. Este intermediario puede reordenarse, en general, mediante el desplazamiento de un hidruro o un grupo alquilo, para generar un carbocatión más estable.

La reacción E2 ocurre en un paso sin intermediarios. Ningún reordenamiento es posible en la reacción E2.

E1: los reordenamientos son comunes.

E2: no hay reordenamientos.

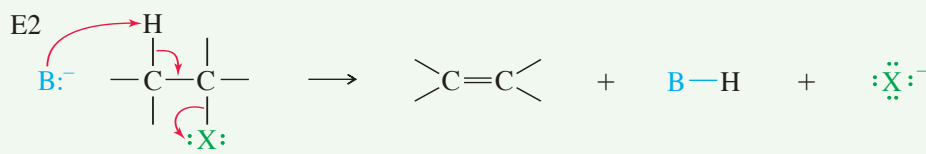
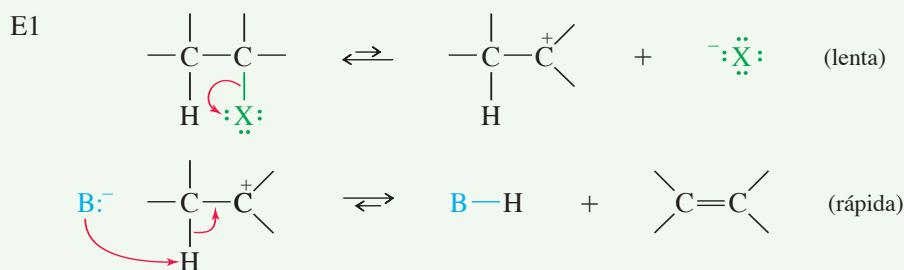
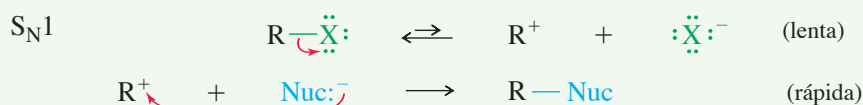
RESUMEN

Reacciones de eliminación

	E1	E2
Factores promotores		
base	las bases débiles funcionan	se necesitan bases fuertes
disolvente	buen disolvente ionizante	amplia variedad de disolventes
sustrato	3° > 2°	3° > 2° > 1°
grupo saliente	se necesita uno bueno	se necesita uno bueno
Características		
cinética	primer orden, $k_r[RX]$	segundo orden, $k_r[RX][B:]^-]$
orientación	alqueno más sustituido	alqueno más sustituido
estereoquímica	ninguna geometría especial	se necesita un estado de transición coplanar
reordenamientos	común	imposible

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

PREDICCIÓN DE SUSTITUCIONES NUCLEOFÍLICAS Y ELIMINACIONES



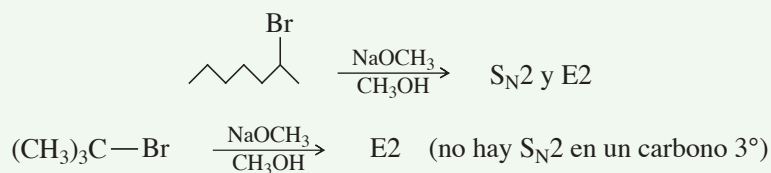
Dado un conjunto de reactivos y disolventes, ¿cómo puede predecir qué productos resultarán y cuáles mecanismos estarán involucrados? ¿Debe memorizar toda esta teoría sobre sustituciones nucleofílicas y eliminaciones? En este punto, algunas veces los estudiantes se sienten abrumados.

Memorizar no es la mejor manera de abordar este material, ya que las respuestas no son absolutas y hay muchos factores involucrados. Además, el mundo real con sus reactivos y disolventes reales no es tan limpio como nuestras ecuaciones en el papel. La mayoría de los nucleófilos también son básicos, y la mayoría de las bases también son nucleofílicas. Muchos disolventes pueden solvatar iones o reaccionar como nucleófilos, o ambos. Revisaremos los factores más importantes que determinan la ruta de una reacción y los organizaremos en una secuencia que le permita predecir tanto como sea posible.

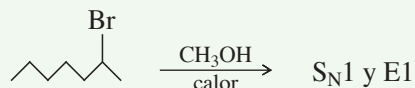
El primer principio que se debe comprender es que *no siempre podemos predecir un producto único o un mecanismo único*. Con frecuencia, lo mejor que podemos hacer es eliminar algunas de las posibilidades y hacer algunas buenas predicciones. Recuerde esta limitación, aquí hay algunas pautas generales:

1. La fuerza de la base o nucleófilo determina el orden de la reacción.

Si está presente un nucleófilo fuerte (o base), éste forzará una cinética de segundo orden, ya sea S_N2 o E2. Un nucleófilo fuerte ataca al átomo de carbono electrofílico o abstrae un protón más rápidamente de lo que la molécula puede ionizarse para reacciones de primer orden.



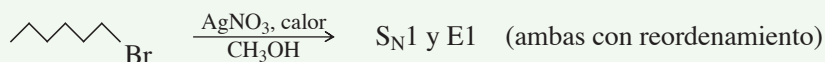
Si no está presente una base fuerte o nucleófilo, la reacción más rápida será quizá una de primer orden, ya sea S_N1 o E1. Adicionar sales de plata a la reacción puede forzar algunas ionizaciones difíciles.

**2. Los haluros primarios experimentan en general la reacción S_N2 , y ocasionalmente la E2.**

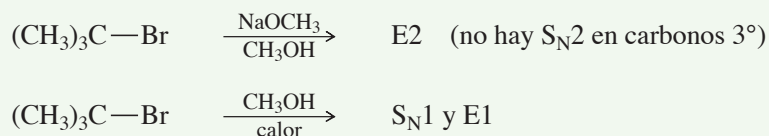
Los haluros primarios rara vez experimentan reacciones de primer orden, ya que pocas veces se forman carbocationes primarios. Con buenos nucleófilos, se observan sustituciones nucleofílicas S_N2 . Con una base fuerte también pueden observarse eliminaciones E2.



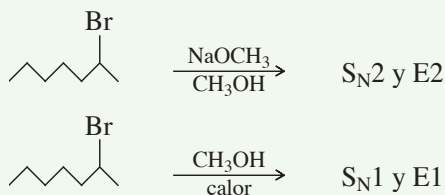
Algunas veces se utilizan sales de plata o temperaturas elevadas para forzar a que un haluro primario se ionice, por lo general con reordenamientos para generar un carbocatión más estable. En tal caso, es posible observar reordenamientos S_N1 y productos E1.

**3. Los haluros terciarios generalmente experimentan la reacción E2 (base fuerte) o una mezcla de S_N1 y E1 (base débil).**

Los haluros terciarios no pueden experimentar la reacción S_N2 . Una base fuerte obliga una cinética de segundo orden, lo que resulta en eliminación mediante el mecanismo E2. En ausencia de una base fuerte, los haluros terciarios reaccionan mediante procesos de primer orden, por lo general una mezcla de S_N1 y E1. Las condiciones específicas de reacción determinan la proporción de sustitución nucleofílica y eliminación.

**4. Las reacciones de haluros secundarios son las más difíciles de predecir.**

Con una base fuerte cualquier reacción S_N2 o E2 es posible. Con una base débil y un buen disolvente ionizante, cualquier reacción S_N1 o E1 es posible. Las mezclas de productos son comunes. La figura 6-14 muestra estas posibilidades con un haluro secundario, bajo condiciones de segundo y primer orden.



(Continúa)

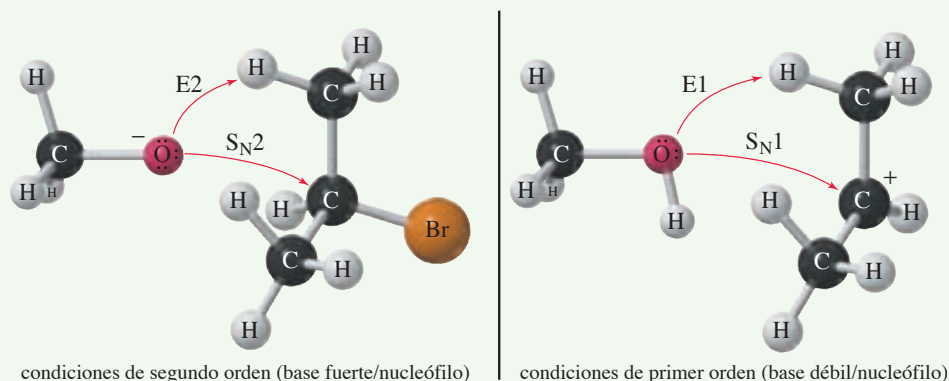
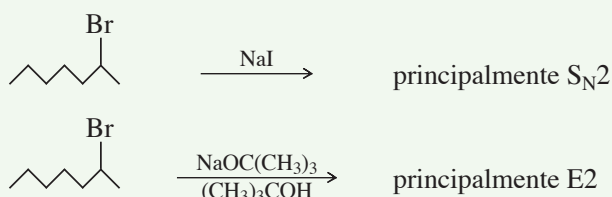


FIGURA 6-14

Bajo condiciones de segundo orden (base fuerte/nucleófilo), un haloalcano secundario podría experimentar una sustitución nucleofílica (S_N2) o una eliminación (E2). Bajo condiciones de primer orden (base débil/nucleófilo), tanto una S_N1 como una E1 son posibles.

5. Algunos nucleófilos y bases favorecen la sustitución nucleofílica o la eliminación.

Para promover la eliminación, la base debe abstraer rápidamente un protón pero no debe atacar rápidamente a un átomo de carbono. Una base fuerte voluminosa, como el *tert*-butóxido [$^-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], favorece la eliminación. En la mayoría de los casos, temperaturas elevadas también favorecen la eliminación, porque se forman más moléculas y $\Delta S > 0$. Conforme aumenta la temperatura, el término de energía libre, $-T\Delta S$, se vuelve más negativo y más favorable para la eliminación. Para promover la sustitución nucleofílica necesitamos un buen nucleófilo con una basicidad limitada: una especie muy polarizable que sea la base conjugada de un ácido fuerte. El bromuro (Br^-) y el yoduro (I^-) son ejemplos de buenos nucleófilos que son bases débiles y favorecen la sustitución nucleofílica.

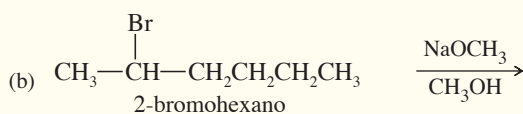
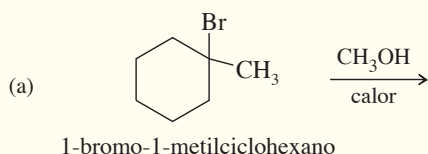


PROBLEMA 6-39

Proporcione las estructuras de los productos esperados de los mecanismos indicados en los ejemplos anteriores.

PROBLEMA RESUELTO 6-3

Prediga los mecanismos y productos de las siguientes reacciones.

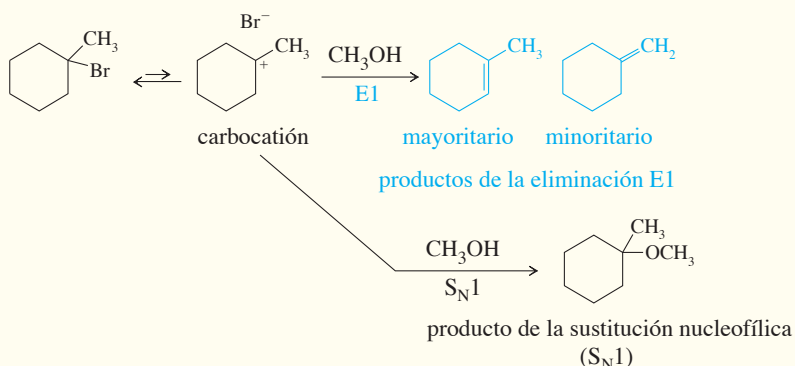


Consejo para resolver problemas

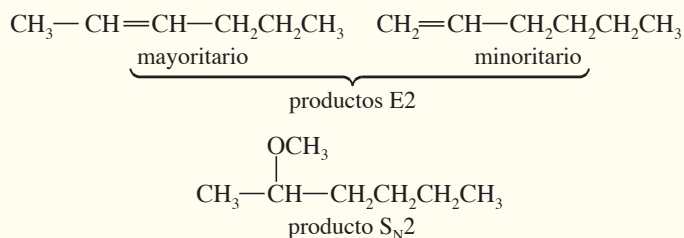
La fuerza de la base/nucleófilo generalmente determina el orden de la reacción.

SOLUCIÓN

- (a) No está presente una base fuerte o nucleófilo, por lo que esta reacción debe ser de primer orden, con una ionización del haluro de alquilo como el paso lento. La desprotonación del carbocatión genera cualquiera de los dos productos de la eliminación, y el ataque nucleofílico genera un producto de la sustitución nucleofílica.



- (b) Esta reacción ocurre con una base fuerte, por lo que es de segundo orden. Este haluro secundario puede experimentar tanto una sustitución nucleofílica S_N2 como una eliminación E2. Se formarán ambos productos con las proporciones relativas de sustitución nucleofílica y eliminación, de acuerdo con las condiciones de reacción.

**Consejo** para resolver problemas

No intente memorizar todo lo que vio en este capítulo. Intente comprender lo que ocurre en las diferentes reacciones. Cierta memorización es necesaria, pero si sólo memoriza todo, no podrá predecir nuevas reacciones.

PROBLEMA 6-40

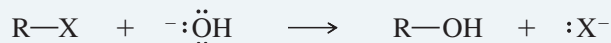
Prediga los productos y mecanismos de las siguientes reacciones. Cuando sea posible más de un producto o mecanismo, explique cuáles son los más probables.

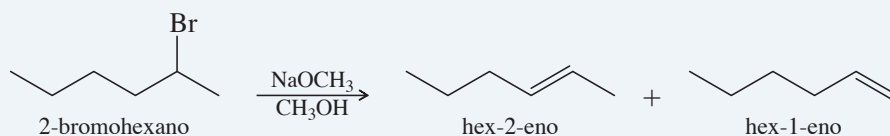
- 1-bromohexano + etóxido de sodio en etanol
- 2-clorohexano + NaOCH₃ en metanol
- 2-cloro-2-metilbutano + NaOCH₂CH₃ en etanol
- 2-cloro-2-metilbutano calentado en etanol
- yoduro de isobutilo + KOH en etanol/agua
- cloruro de isobutilo + AgNO₃ en etanol/agua
- 1-bromo-1-metilciclopentano + NaOEt en etanol
- 1-bromo-1-metilciclopentano calentado en metanol

RESUMEN

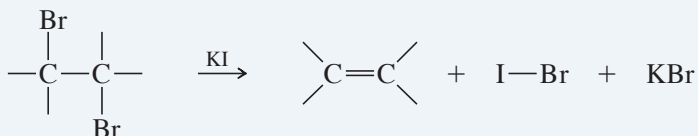
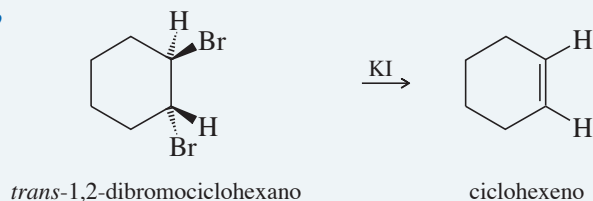
Reacciones de los haluros de alquilo

Todavía no hemos estudiado algunas de estas reacciones, pero se incluyen en este punto para que el capítulo esté más completo y para futuras referencias. Observe los números de sección que indican en dónde se explicó cada reacción.

1. Sustituciones nucleofílicas (sección 6-9)**a. Formación de alcoholes***Ejemplo*

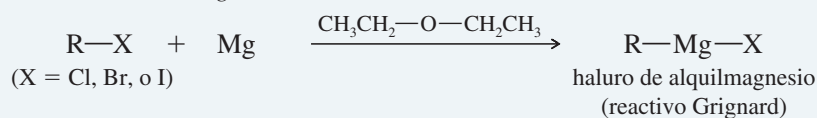
Ejemplo

b. Deshalogenación (sección 7-9D)

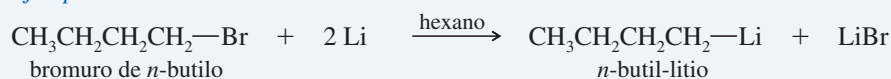
*Ejemplo*

3. Formación de reactivos organometálicos (sección 10-8)

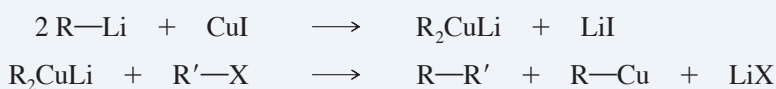
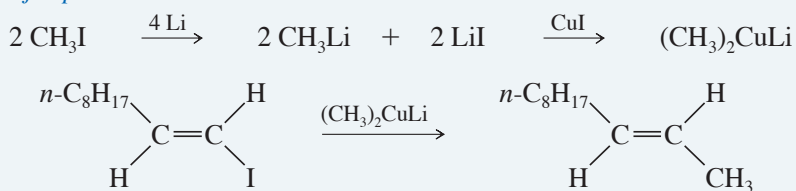
a. Reactivos de Grignard

*Ejemplo*

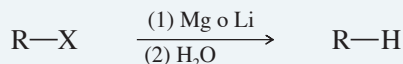
b. Reactivos organolitiados

*Ejemplo*

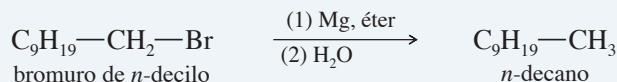
4. Acoplamiento de reactivos organocúpricos (sección 10-9)

*Ejemplo*

5. Reducción (sección 10-10)



Ejemplo



ácido Especie que puede donar un protón.

acidez (fuerza del ácido): reactividad termodinámica de un ácido, expresada cuantitativamente mediante la constante de disociación ácida K_a .

ácido de Lewis (electrófilo): especie que puede aceptar un par de electrones de un nucleófilo, para formar un enlace. (p.29)

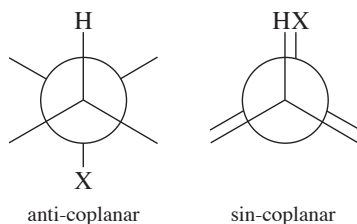
ácido de Lewis (vea **electrófilo**). (p. 29)

alílica Posición saturada que está junto a un enlace doble carbono-carbono. (p. 224)

anti Adición a (o eliminación de) caras opuestas de una molécula. (p. 264)

anti-coplanar: que tiene un ángulo diedro de 180° .

sin-coplanar: que tiene un ángulo diedro de 0° .



base Especie rica en electrones que puede abstraer un protón. (p. 234)

basicidad (fuerza de la base): reactividad termodinámica de una base, expresada cuantitativamente por la constante de disociación básica K_b .

base de Lewis (nucleófilo): especie rica en electrones que puede donar un par de electrones para formar un enlace. (pp. 229, 234)

base de Lewis (vea **nucleófilo**). (p. 234)

deshidrohalogenación Eliminación en la que los dos átomos perdidos son un átomo de hidrógeno y uno de halógeno. (pp. 228, 256)

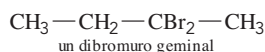
desplazamiento alílico Reordenamiento que resulta de la reacción en cualquier extremo del intermediario alílico estabilizado por resonancia. (p. 225)

desplazamiento de alquilo (simbolizado como $\sim\text{R}$) Movimiento de un grupo alquilo con un par de electrones de un átomo (por lo general carbono) hacia otro. Los desplazamientos de alquilo son ejemplos de reordenamientos que hacen más estables a los carbocationes. (p. 251)

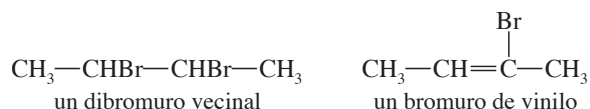
desplazamiento de hidruro (simbolizado como $\sim\text{H}$) Movimiento de un átomo de hidrógeno con un par de electrones de un átomo (por lo general carbono) a otro. Los desplazamientos de hidruro son ejemplos de reordenamientos que hacen a los carbocationes más estables. (p. 249)

desplazamiento de metilo (simbolizado como $\sim\text{CH}_3$) Reordenamiento de un grupo metilo con un par de electrones desde un átomo (por lo general carbono) a otro. Un desplazamiento de metilo (o cualquier desplazamiento de alquilo) en un carbocatión, por lo general da como resultado un carbocatión más estable. (p. 251)

dihaluro geminal Dihaluro con los dos halógenos en el mismo átomo de carbono. (p. 217)



dihaluro vecinal Dihaluro con los halógenos en átomos de carbono adyacentes. (p. 217)



disolvente aprótico Disolvente que no tiene protones ácidos; un disolvente sin grupos O—H o N—H. (p. 237)

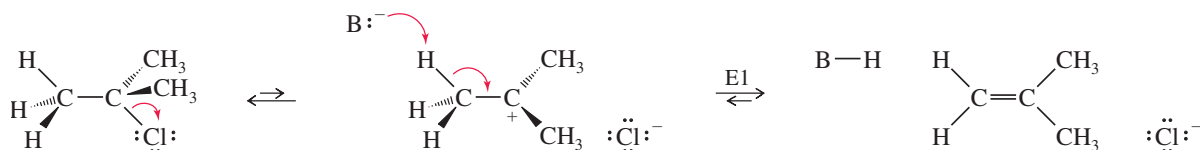
disolvente hidrofílico Disolvente que contiene grupos OH (el tipo más común de disolvente prótico). (p. 237)

electrofilia (fuerza del electrófilo) Reactividad cinética de un electrófilo.

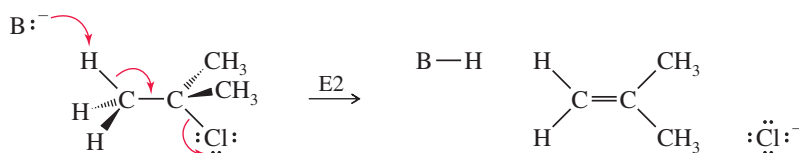
electrófilo (ácido de Lewis) Especie que puede aceptar un par de electrones de un nucleófilo para formar un enlace. (p. 29)

eliminación Reacción que involucra la pérdida de dos átomos o grupos del sustrato, lo cual generalmente da como resultado la formación de un enlace pi. (pp. 228, 255)

reacción E1 (eliminación unimolecular): eliminación de múltiples pasos donde el grupo saliente se pierde en un paso lento de ionización, y luego se pierde un protón en un segundo paso. Por lo general la orientación de Zaitsev tiene preferencia. (p. 255)



reacción E2 (eliminación bimolecular): eliminación concertada que involucra un estado de transición donde la base abstrae un protón al mismo tiempo que el grupo saliente se va. El estado de transición anti-coplanar por lo general tiene preferencia. Se prefiere la orientación de Zaitsev a menos que la base o el grupo saliente sea demasiado voluminoso. (p. 261)



estado de transición En cada paso individual de una reacción, el estado de mayor energía entre los reactivos y los productos. El estado de transición es un máximo relativo (punto alto) de un diagrama de energía de reacción. (p. 230)

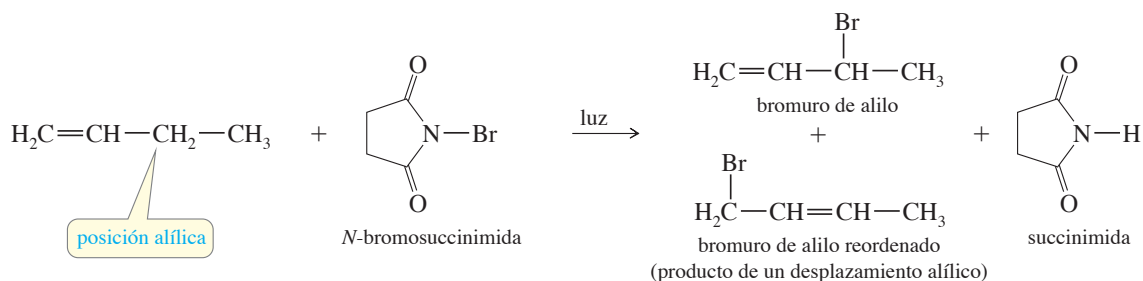
estereocentro Átomo que da pie a los estereoisómeros cuando sus grupos son intercambiados. Los átomos de carbono asimétricos y los carbonos con enlaces dobles de los alquenos *cis-trans* son los estereocentros más comunes.

freones Nombre genérico para un grupo de clorofluorocarbonos que se utilizan como refrigerantes, propelentes y disolventes. El Freón-12[®] es CF_2Cl_2 y el Freon-22[®] es $CHClF_2$. (p. 219)

grupo saliente Átomo o grupo de átomos que parte durante una sustitución nucleofílica o eliminación. El grupo saliente puede tener o no carga, pero se va con el par de electrones con el que estaba originalmente enlazado al resto de la molécula. (p. 228)

haloalcano (haluro de alquilo) Derivado de un alcano en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un halógeno. (p. 216)

halogenación alílica Sustitución de un hidrógeno por un halógeno en la posición alílica. (p. 224)

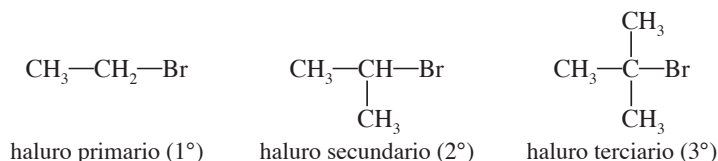


haluro de alquilo (haloalcano) Derivado de un alcano en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un halógeno. (p. 215)

haluro de arilo Compuesto aromático (derivado del benceno) en el cual un halógeno está enlazado a uno de los átomos de carbono del anillo aromático. (p. 215)

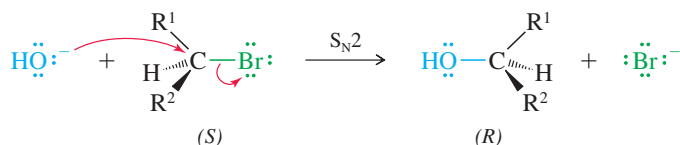
haluro de vinilo Derivado de un alqueno en el que uno o más átomos de hidrógeno de los átomos de carbono con enlaces dobles han sido reemplazados por un halógeno. (p. 215)

haluro primario, secundario, terciario Estos términos especifican la sustitución del átomo de carbono que tiene el halógeno (algunas veces conocido como *carbono cabeza*). Si el carbono cabeza está enlazado a otro carbono, es **primario**; si está enlazado a dos carbonos, es **secundario**; y si está enlazado a tres carbonos, es **terciario**. (p. 217)



impedimento estérico Interferencia de grupos voluminosos que disminuyen la rapidez de una reacción o evitan que ocurra. (pp. 235, 270)

inversión de configuración (también vea **inversión de Walden**) Proceso en el que los grupos que rodean un átomo de carbono asimétrico son cambiados a la configuración espacial opuesta, generalmente como resultado de un **ataque por la parte posterior**. (pp. 241, 247)



La reacción S_N2 se realiza con *inversión de la configuración*.

inversión de Walden (también vea **inversión de configuración**) Un paso de una secuencia de reacción en la que un átomo de carbono asimétrico experimenta una inversión de configuración. (p. 241)

nucleófilo (base de Lewis) Especie rica en electrones que puede donar un par de electrones para formar un enlace. (pp. 229, 234)

nucleofilia (fuerza del nucleófilo) Reactividad cinética de un nucleófilo; una medida de la rapidez de sustitución nucleofílica en una reacción con un sustrato estándar.

polarizable Tener electrones que se desplazan con facilidad hacia una carga positiva. Los átomos polarizables pueden comenzar a formar un enlace a una distancia relativamente grande. (p. 235)

racemización Pérdida de actividad óptica que ocurre cuando una reacción no presenta retención total de la configuración ni inversión total de la configuración. (p. 247)

reacción concertada Reacción en la que la ruptura de enlaces y la formación de otros nuevos ocurre al mismo tiempo (en un paso). (pp. 230, 264)

reacción de intercambio de halógeno Sustitución en la que un átomo de halógeno reemplaza a otro; generalmente se utiliza para formar fluoruros y yoduros. (p. 232)

reacción estereoespecífica Reacción en la que distintos estereoisómeros reaccionan para formar diferentes estereoisómeros del producto. (pp. 242, 265)

reactivo Compuesto que sirve como especie de ataque en una reacción. (p. 225)

regla de Zaitsev (o Saytzeff) Una eliminación generalmente forma como producto el alqueno más sustituido. La regla de Zaitsev no siempre aplica, pero cuando lo hace, se dice que la reacción genera la **orientación de Zaitsev**. (p. 260)

reordenamiento Reacción que involucra un cambio en la secuencia de enlace de una molécula. Los reordenamientos son comunes en reacciones como la S_N1 y E1, que involucran carbocationes intermedios. (p. 249)

retención de la configuración Formación de un producto con la misma configuración que el reactivo. En una sustitución nucleofílica, la retención de configuración ocurre cuando el nucleófilo asume la misma posición estereoquímica en los productos que ocupaba el grupo saliente en el reactivo. (p. 247)

sin Adición a (o eliminación desde) la misma cara de una molécula. (p. 264)

sin-coplanar Que tiene un ángulo diedro de 0° . Consulte **anti-coplanar** para que vea un diagrama.

sustitución (desplazamiento) Reacción en la que una especie atacante (nucleófilo, electrófilo o radical libre) reemplaza a otro grupo. (p. 228)

reacción S_N2 (sustitución nucleofílica bimolecular) desplazamiento concertado de un nucleófilo por otro en un átomo de carbono con hibridación sp^3 . (p. 230)

reacción S_N1 (sustitución nucleofílica unimolecular) intercambio de nucleófilos en dos pasos, con una ruptura de enlaces que precede a la formación de otros enlaces. El primer paso es una ionización para formar un carbocatión. El segundo es la reacción del carbocatión con un nucleófilo. (p. 243)

sustitución nucleofílica Reacción en la que un nucleófilo reemplaza a otro grupo o átomo (el grupo saliente) en una molécula. (p. 228)

sustrato Compuesto que es atacado por el reactivo. (p. 225)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 6

1. Nombrar correctamente los haluros de alquilo e identificarlos como primarios, secundarios o terciarios.
2. Predecir los productos de las reacciones S_N1 , S_N2 , E1 y E2, incluida su estereoquímica.
3. Plantear los mecanismos y perfiles de energía de las reacciones S_N1 , S_N2 , E1 y E2.
4. Predecir y explicar el reordenamiento de carbocationes en reacciones de primer orden.
5. Predecir cuáles sustituciones nucleofílicas o eliminaciones serán más rápidas, de acuerdo con las diferencias relacionadas con el sustrato, base/nucleófilo, grupo saliente o disolvente.
6. Predecir si una reacción será de primer o de segundo orden.
7. Cuando sea posible, predecir si predominará la sustitución nucleofílica o la eliminación.
8. Utilizar la regla de Zaitsev para predecir los productos principal y secundario de una eliminación.

Problemas de estudio

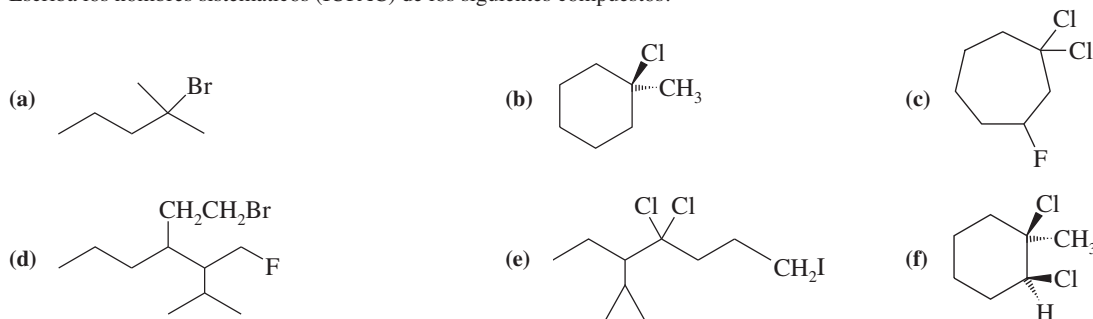
6-41 Defina y dé un ejemplo de cada término.

- | | | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| (a) nucleófilo | (b) electrófilo | (c) grupo saliente |
| (d) sustitución nucleofílica | (e) reacción S_N2 | (f) reacción S_N1 |
| (g) solvólisis | (h) eliminación | (i) reacción E2 |
| (j) reacción E1 | (k) reordenamiento | (l) base |
| (m) impedimento estérico | (n) sustrato | (o) haluro de arilo |
| (p) haluro de vinilo | (q) haluro de alquilo | (r) haluro primario |
| (s) haluro secundario | (t) desplazamiento de hidruro | (u) eliminación anti |
| (v) eliminación sin | (w) reacción estereoespecífica | (x) desplazamiento de metilo |

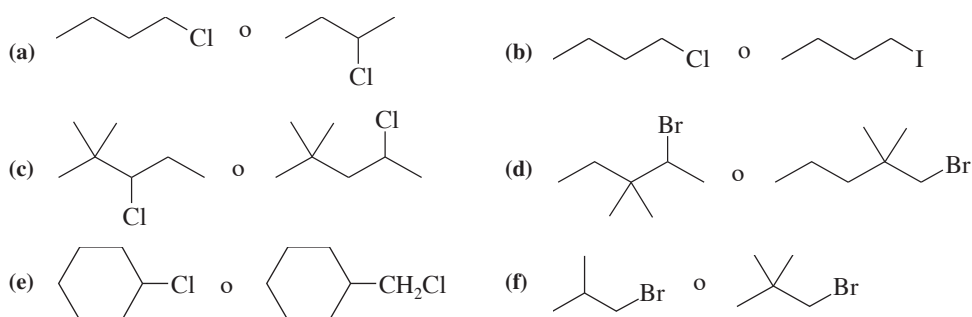
6-42 Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos.

- | | | |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| (a) cloruro de <i>sec</i> -butilo | (b) bromuro de isobutilo | (c) 1,2-dibromo-3-metilpentano |
| (d) 2,2,2-tricloroetanol | (e) <i>trans</i> -1-cloro-2-metilciclohexano | (f) cloruro de metileno |
| (g) cloroformo | (h) 1-cloro-1-isopropilciclopentano | (i) Yoduro de <i>ter</i> -pentilo |

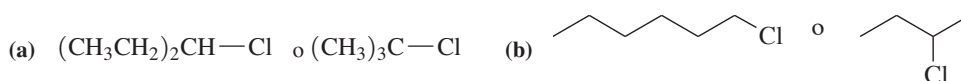
6-43 Escriba los nombres sistemáticos (IUPAC) de los siguientes compuestos.

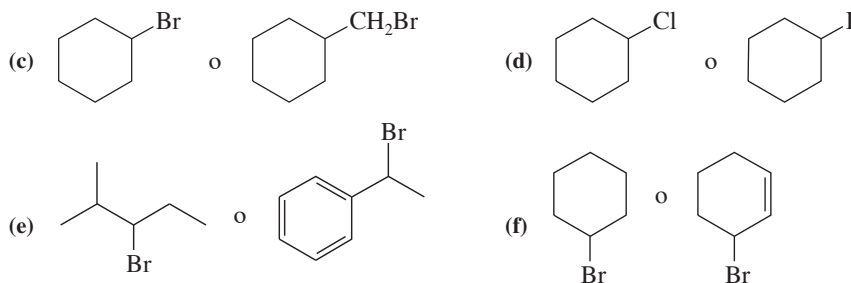


6-44 Prediga qué compuesto de cada par experimentará más rápidamente una reacción S_N2 .

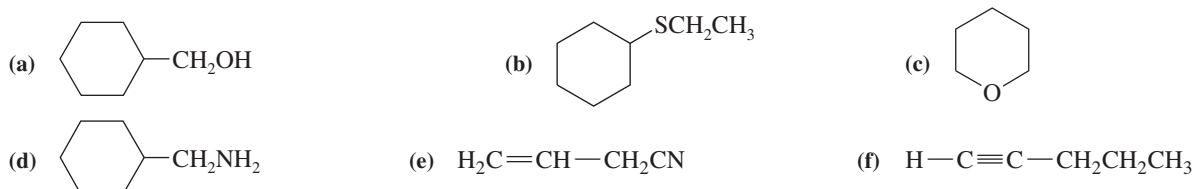


6-45 Prediga qué compuesto de cada par experimentará más rápidamente una solvólisis (en etanol acuoso).





6-46 Muestre cómo podría sintetizarse cada compuesto mediante el desplazamiento S_N2 de un haluro de alquilo.

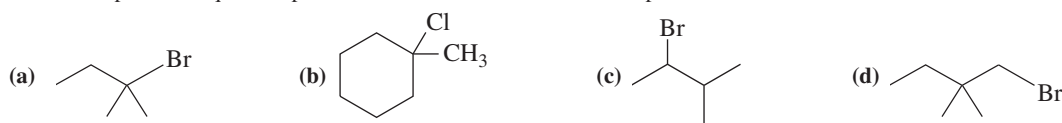


- 6-47** (a) Proponga dos síntesis para $(CH_3)_2CH-O-CH_2CH_3$, y explique cuál es la mejor.
 (b) Un estudiante quería sintetizar *ter*-butil metil éter, $CH_3-O-C(CH_3)_3$, e intentó hacerlo añadiendo metóxido de sodio (CH_3ONa) al cloruro de *ter*-butilo, pero no obtuvo el producto deseado. Muestre qué producto se forma en esta reacción y proponga una síntesis mejor para obtener el *ter*-butil metil éter.

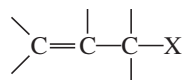
6-48 Cuando se adiciona bromuro de etilo a *ter*-butóxido de potasio, el producto es *ter*-butil etil éter.



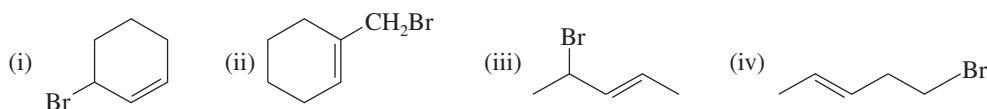
- (a) ¿Qué le ocurre a la rapidez de reacción si la concentración de bromuro de etilo se duplica?
 (b) ¿Qué le ocurre a la rapidez de reacción si la concentración de *ter*-butóxido de potasio se triplica y la concentración de bromuro de etilo se duplica?
 (c) ¿Qué le ocurre a la rapidez de reacción si se incrementa la temperatura?
- 6-49** Cuando el bromuro de *ter*-butilo se calienta con una cantidad igual de etanol en un disolvente inerte, uno de los productos es *ter*-butil etil éter.
- (a) ¿Qué ocurre con la rapidez de reacción si se duplica la concentración de etanol?
 (b) ¿Qué ocurre con la rapidez si se triplica la concentración de bromuro de *ter*-butilo y se duplica la concentración de etanol?
 (c) ¿Qué ocurre con la rapidez si se eleva la temperatura?
- 6-50** El clorociclohexano reacciona con cianuro de sodio ($NaCN$) en etanol para formar cianociclohexano. La rapidez de formación del cianociclohexano aumenta cuando se añade una pequeña cantidad de yoduro de sodio a la disolución. Explique este aumento en la rapidez de reacción.
- 6-51** Escriba los productos que se esperan de la solvólisis cuando cada compuesto se calienta en etanol.



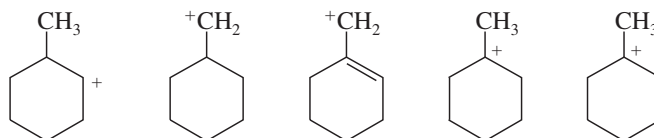
6-52 Los haluros alílicos tienen la estructura



- (a) Muestre cómo la ionización de primer orden de un haluro alílico genera un catión estabilizado por resonancia.
 (b) Dibuje las estructuras de resonancia de los cationes alílicos formados por la ionización de los siguientes haluros.
 (c) (c) Muestre los productos que se esperan de la solvólisis S_N1 de estos haluros en etanol.

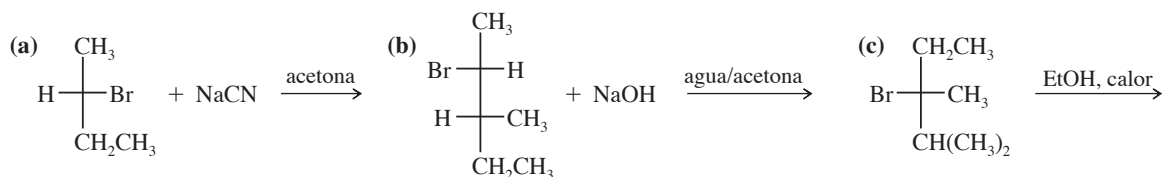


6-53 Clasifique los siguientes carbocationes en orden de estabilidad decreciente.

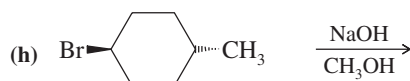
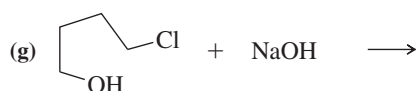
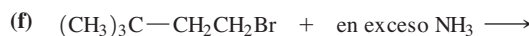
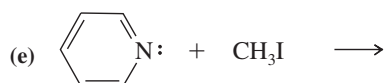
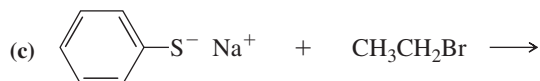
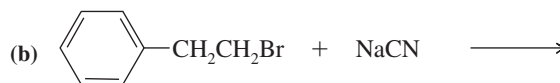


6-54 Dos de los carbocationes del problema 6-53 tienden a reordenarse. Muestre cómo podrían reordenarse para formar carbocationes más estables.

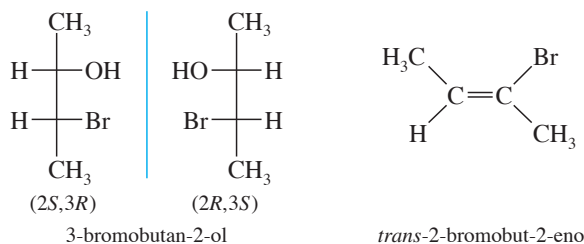
6-55 Dibuje estructuras en perspectiva o proyecciones de Fischer para los productos de sustitución nucleofílica de las siguientes reacciones.



6-56 Prediga los productos de las siguientes reacciones S_N2 .



***6-57** Cuando el ($\pm$)-2,3-dibromobutano reacciona con hidróxido de potasio, algunos de los productos son (2*S*,3*R*)-3-bromobutan-2-ol y su enantiómero, y *trans*-2-bromobut-2-eno. Escriba los mecanismos que expliquen estos productos.



6-58 Una disolución de (*S*)-2-yodobutano ($[\alpha] = +15.90^\circ$) en acetona reacciona con yoduro radiactivo, $^{131}\text{I}^-$, hasta que el 1.0 por ciento del yodobutano contiene yodo radiactivo. El giro específico de este yodobutano recuperado es de $+15.58^\circ$

(a) Determine los porcentajes de (*R*)- y (*S*)-2-yodobutano en la mezcla de productos.

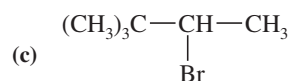
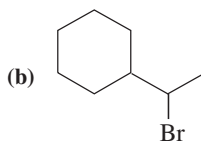
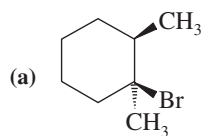
(b) ¿Qué sugiere este resultado sobre el mecanismo de la reacción de 2-yodobutano con el ion yoduro?

6-59 (a) El 2-bromobutano ópticamente activo experimenta una racemización cuando se le hace reaccionar con una disolución de KBr. Escriba un mecanismo para esta racemización.

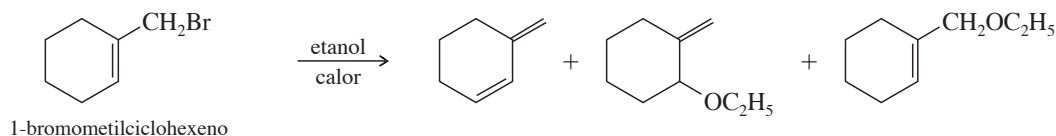
(b) Por el contrario, el butan-2-ol ópticamente activo no experimenta racemización cuando reacciona con una disolución de KOH. Explique por qué no ocurre una reacción como la del inciso (a).

(c) El butan-2-ol ópticamente activo presenta una racemización en ácido diluido. Proponga un mecanismo para esta racemización.

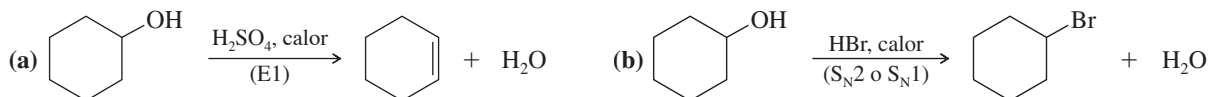
6-60 Prediga los productos de la eliminación E1 de los siguientes compuestos. Marque los productos principales.



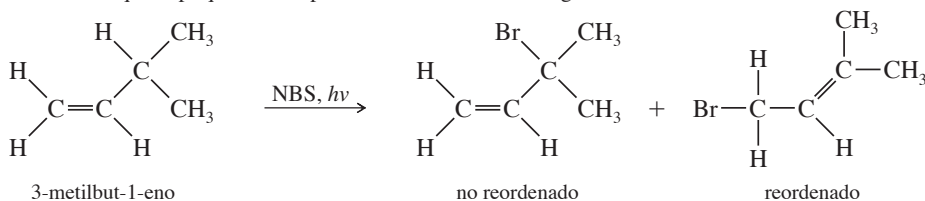
6-61 Cuando el 1-bromometilciclohexeno experimenta una solvolisis en etanol, se forman tres productos principales. Escriba los mecanismos que expliquen estos tres productos.



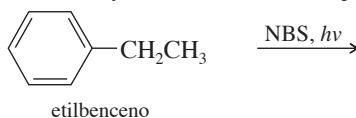
***6-62** La protonación convierte al grupo hidroxilo de un alcohol en un buen grupo saliente. Sugiera un mecanismo para cada reacción.



- 6-63 Escriba un mecanismo que explique los dos productos formados en la siguiente reacción.

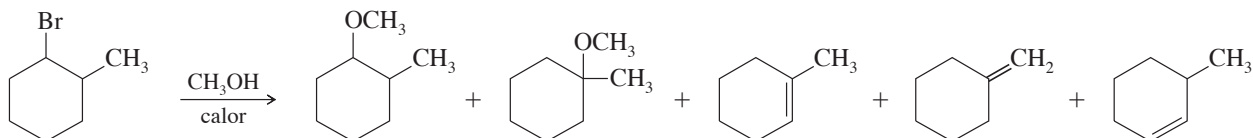


- 6-64 Prediga el producto principal de la siguiente reacción y escriba un mecanismo que apoye su predicción.



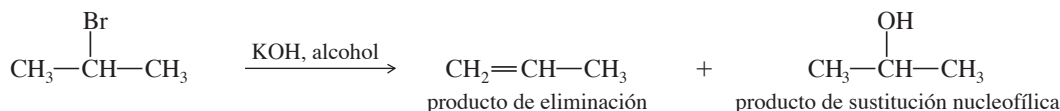
- 6-65 Debido a que la reacción $\text{S}_{\text{N}}1$ se lleva a cabo en un carbocatión plano, podríamos esperar que una materia prima ópticamente activa generara un producto con racemización total. Sin embargo, en la mayoría de los casos las reacciones $\text{S}_{\text{N}}1$ generan más del producto de *inversión*. En general, cuando la estabilidad del carbocatión aumenta, el exceso del producto de inversión disminuye. Los carbocationes extremadamente estables forman productos totalmente racémicos. Explique estas observaciones.

- 6-66 Cuando el 1-bromo-2-metilciclohexano experimenta una solvolisis en metanol, se forman cinco productos principales. Escriba los mecanismos que expliquen estos productos.

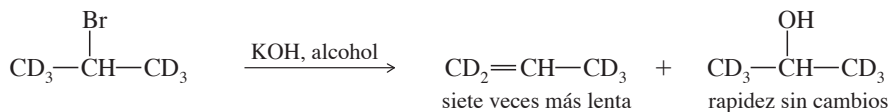


- *6-67 El deuterio (D) es el isótopo del hidrógeno con una masa atómica de 2, con un protón y un neutrón en su núcleo. La química del deuterio es casi idéntica a la química del hidrógeno, excepto que el enlace C—D es ligeramente más fuerte (5.0 kJ/mol o 1.2 kcal/mol) que el enlace C—H. La rapidez de reacción tiende a ser más lenta si se rompe un enlace C—D en un paso limitante de la rapidez (lo opuesto a un enlace C—H). Este efecto sobre la rapidez se conoce como *efecto cinético isotópico*. (Revise el problema 4-56).

- (a) Proponga un mecanismo que explique cada producto de la siguiente reacción.

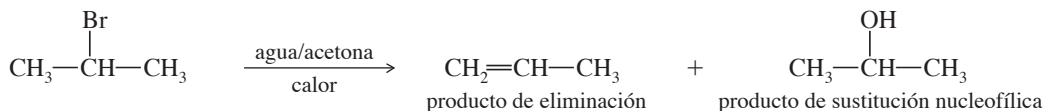


- (b) Cuando el siguiente compuesto deuterado reacciona bajo las mismas condiciones, la rapidez de formación del producto de sustitución nucleofílica permanece sin cambios, mientras que la rapidez de formación del producto de eliminación disminuye en un factor de 7.

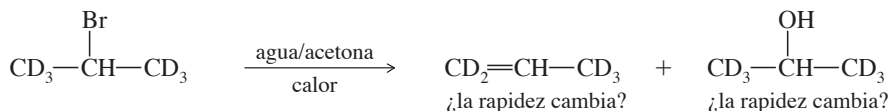


Explique por qué la rapidez de eliminación es más lenta, pero la rapidez de sustitución nucleofílica permanece sin cambios.

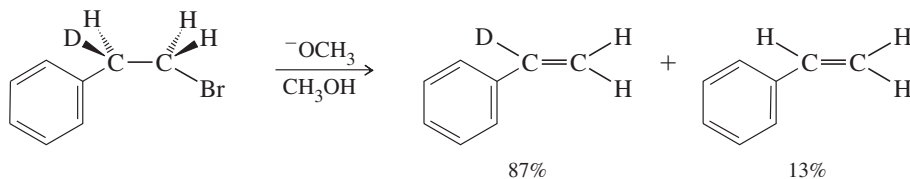
- (c) Una reacción similar ocurre cuando se calienta al haluro de alquilo en una mezcla de acetona-agua.



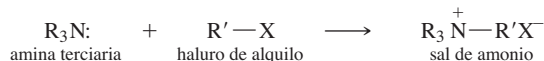
Escriba un mecanismo para la formación de cada producto bajo estas condiciones y prediga cómo cambiará la rapidez de formación de cada producto cuando el haluro deuterado reaccione. Explique su respuesta.



- *6-68 Cuando el siguiente compuesto se hace reaccionar con metóxido de sodio en metanol, son posibles dos productos de eliminación. Explique por qué el producto deuterado predomina en una proporción aproximada de 7:1 (consulte el problema 6-67).

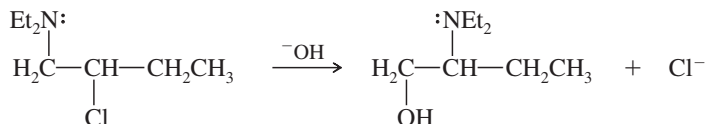


- *6-69 La reacción de una amina terciaria con un haluro de alquilo genera una sal de amonio.

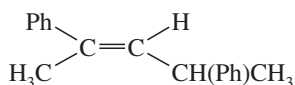


La rapidez de esta reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ es sensible a la polaridad del disolvente. Dibuje el diagrama de energía de esta reacción en un disolvente no polar, y otro en un disolvente polar. Considere la naturaleza del estado de transición y explique por qué esta reacción debe ser sensible a la polaridad del disolvente. Prediga si será más rápida o más lenta en un disolvente más polar.

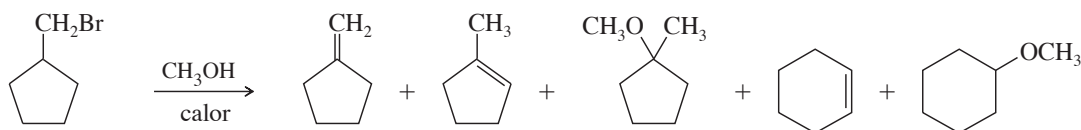
- *6-70 La siguiente reacción ocurre bajo condiciones de segundo orden (nucleófilo fuerte), aunque la estructura del producto presenta reordenamiento. Además, la rapidez de esta reacción es miles de veces más rápida que la rapidez de sustitución nucleofílica del ion hidróxido en el 2-clorobutano bajo condiciones similares. Proponga un mecanismo que explique el aumento de la rapidez y el reordenamiento observado en esta reacción inusual. ("Et" es la abreviatura de etilo).



- *6-71 (a) Dibuje un haluro de alquilo que forme *únicamente* 2-4-difenilpent-2-eno después de hacerlo reaccionar con *ter*-butóxido de potasio (una base voluminosa que promueve la eliminación E2).
(b) ¿Qué estereoquímica se necesita en su haluro de alquilo para que *sólo* se forme el siguiente estereoisómero del producto?



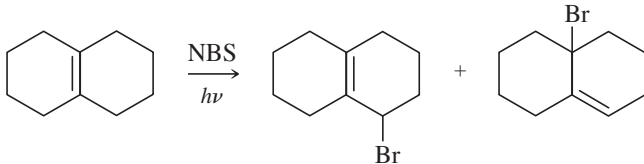
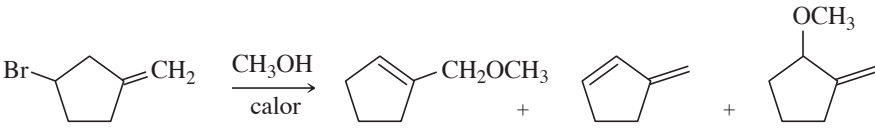
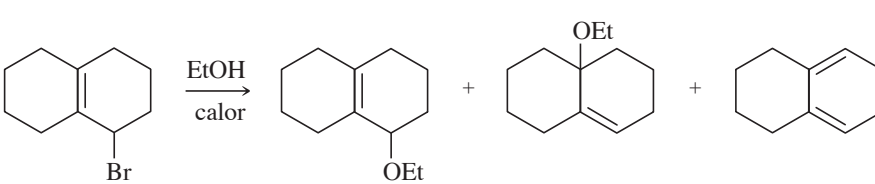
- *6-72 La solvólisis del bromometilciclopentano en metanol genera una mezcla de productos compleja que consta de los siguientes cinco compuestos. Proponga mecanismos que expliquen estos productos.



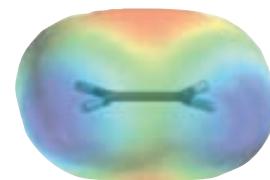
- *6-73 El (*S*)-2-bromo-2-fluorobutano puro reacciona con el ion metóxido en metanol para formar una mezcla de (*S*)-2-fluoro-2-metoxibutano y tres fluoroalquenos.

- (a) Utilice mecanismos que muestren cuáles tres fluoroalquenos se forman.
(b) Proponga un mecanismo que muestre cómo reacciona el (*S*)-2-bromo-2-fluorobutano para formar (*S*)-2-fluoro-2-metoxibutano. ¿Esta reacción se realiza con retención o inversión de configuración?

- *6-74 Proponga mecanismos que expliquen los productos observados en las siguientes reacciones. En algunos casos se forman más productos, pero sólo tiene que explicar los que aparecen aquí.

- (a) 
- (b) 
- (c) 
- (d) 

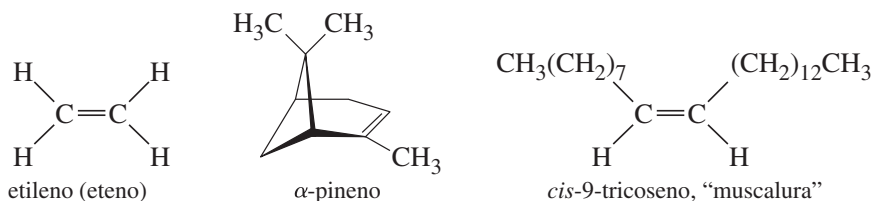
7

ESTRUCTURA
Y SÍNTESIS DE
LOS ALQUENOS

7-1

Introducción

Los **alquenos** son hidrocarburos con enlaces dobles carbono-carbono. En ocasiones a los alquenos se les llama **olefinas**, un término que se deriva de *gas olefiante*, que significa “gas formador de aceite”. Este término se originó cuando los primeros investigadores se dieron cuenta de la apariencia aceitosa de los derivados de alquenos. Los alquenos se encuentran entre los compuestos industriales más importantes (vea la sección 7-6), y muchos de ellos también se encuentran en las plantas y animales. El *etileno* es el compuesto orgánico de mayor volumen industrial y se utiliza para fabricar polietileno y una variedad de productos químicos industriales y de consumo. El pineno es el componente principal de la *turpentina*, el solvente de pintura que se obtiene mediante la destilación de los extractos de árboles de hoja perene. La *muscalura* (*cis*-9-tricoseno) es la feromona de la mosca común.



La energía de enlace de un enlace doble carbono-carbono es de aproximadamente 611 kJ/mol (146 kcal/mol), a diferencia de la energía de un enlace sencillo de casi 347 kJ/mol (83 kcal/mol). A partir de estas energías podemos calcular la energía aproximada de un enlace pi:

energía de disociación de un enlace doble	611 kJ/mol	(146 kcal/mol)
menos la energía de disociación de un enlace sigma	<u>(-)347 kJ/mol</u>	<u>(-)(83 kcal/mol)</u>
energía de disociación de un enlace pi	264 kJ/mol	(63 kcal/mol)

Este valor de 264 kJ/mol es mucho menor que la energía del enlace sigma, 347 kJ/mol, lo que indica que los enlaces pi deben ser más reactivos que los enlaces sigma.

Debido a que un enlace doble carbono-carbono es relativamente reactivo, se le considera como un *grupo funcional*, y los alquenos se caracterizan por las reacciones de sus enlaces dobles. En capítulos anteriores abordamos la síntesis de alquenos mediante reacciones de eliminación y vimos algunas reacciones de alquenos; en este capítulo los estudiaremos con más detalle, ya que nos concentraremos en sus propiedades y en cómo sintetizarlos.

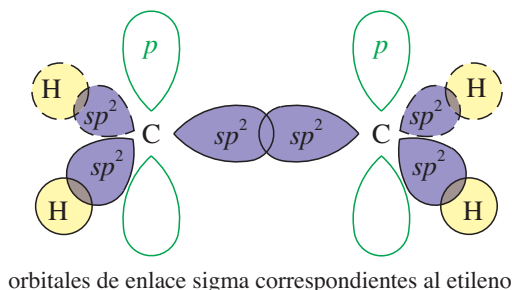
7-2

Descripción orbital
del enlace doble
de los alquenos

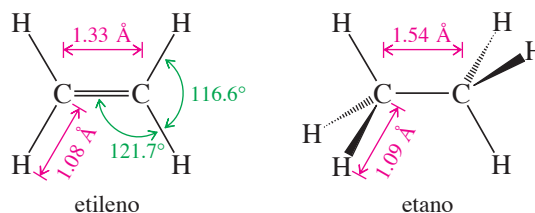
En una estructura de Lewis, el enlace doble de un alqueno se representa con dos pares de electrones entre los átomos de carbono. El principio de exclusión de Pauli nos dice que dos pares de electrones pueden entrar en la región entre los núcleos de carbono, sólo si cada par tiene su propio orbital molecular. Utilizando al etileno como ejemplo, veamos cómo se distribuyen los electrones en el enlace doble.

7-2A El esqueleto del enlace sigma

En la sección 2-4 vimos cómo visualizar los enlaces sigma de moléculas orgánicas utilizando orbitales atómicos híbridos. En el etileno, cada átomo de carbono está enlazado a otros tres átomos (un carbono y dos hidrógenos), y no hay electrones no enlazados. Se necesitan tres orbitales híbridos, lo que implica una hibridación sp^2 . Recuerde que en la sección 2-4 vimos que la hibridación sp^2 corresponde a ángulos de enlace de aproximadamente 120° , lo que da una separación óptima entre los tres átomos enlazados al átomo de carbono.



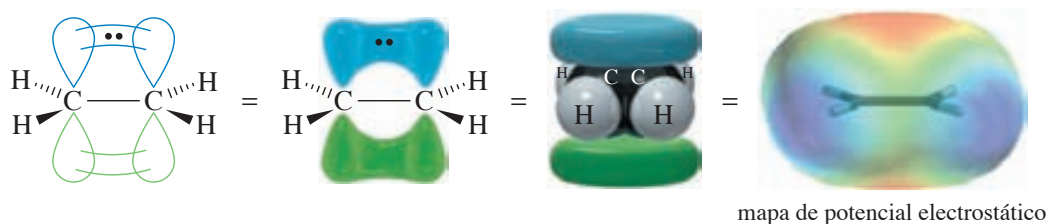
Cada uno de los enlaces sigma del carbono-hidrógeno se forman por el traslape de un orbital híbrido sp^2 del carbono con el orbital $1s$ de un átomo de hidrógeno. La longitud de enlace C—H del etileno ($1.08 \text{ \AA}$) es ligeramente menor que la del enlace C—H del etano ($1.09 \text{ \AA}$) ya que el orbital sp^2 del etileno tiene más carácter s (un tercio s) que un orbital sp^3 (un cuarto s). El orbital s está más cerca del núcleo que el orbital p , lo que provoca enlaces más cortos.



Los orbitales restantes sp^2 se traslapan en la región que se encuentra entre los núcleos de carbono, lo que genera un orbital de enlace. El par de electrones de este orbital de enlace forma uno de los enlaces de los átomos de carbono. Este enlace es sigma, ya que su densidad electrónica se centra a lo largo de la línea de unión de los núcleos. El enlace C=C largo de la línea de unión de los núcleos. El enlace C=C del etileno ($1.33 \text{ \AA}$) es mucho más corto que el enlace C—C ($1.54 \text{ \AA}$) del etano, debido en parte a que el enlace sigma del etileno está formado por orbitales sp^2 (con más carácter s), y en parte a que hay dos enlaces que mantienen juntos a los átomos. El segundo enlace carbono-carbono es uno de tipo pi.

7-2B El enlace pi

Se necesitan dos electrones más en la región de enlace carbono-carbono para formar el enlace doble del etileno. Cada átomo de carbono todavía tiene un orbital p no hibridado, y éstos se traslapan para formar el orbital molecular de enlace pi. Los dos electrones de este orbital forman el segundo enlace entre los átomos de carbono doblemente enlazados. Para que ocurra un traslape pi, estos orbitales p deben ser paralelos, lo cual requiere que los dos átomos de carbono se orienten con todos sus enlaces C—H en un solo plano (figura 7-1). La mitad del orbital de

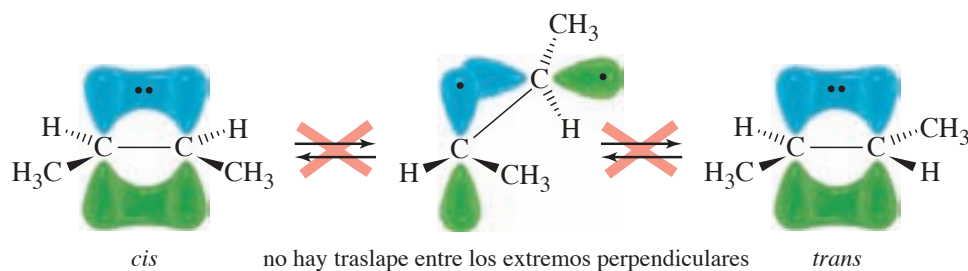


■ FIGURA 7-1

Orbitales p paralelos del etileno. El enlace pi del etileno se forma por el traslape de los orbitales p no híbridos de los átomos de carbono con hibridación sp^2 . Este traslape requiere que los dos extremos de la molécula sean coplanares.

enlace pi se encuentra arriba del enlace sigma C—C y la otra mitad se encuentra debajo. Los electrones de enlace pi generan regiones de alta densidad electrónica (rojo) en el mapa de potencial electrostático del etileno que aparece en la figura 7-1.

La figura 7-2 muestra que no es posible torcer los dos extremos de la molécula del etileno sin romper el enlace pi. A diferencia de los enlaces sencillos, un enlace doble carbono-carbono no permite la rotación. Seis átomos, incluidos los átomos de carbono doblemente enlazados y los cuatro átomos enlazados a ellos, deben permanecer en el mismo plano. Éste es el origen de la isomería *cis-trans*. Si dos grupos están del mismo lado de un enlace doble (*cis*), no pueden rotar hacia lados opuestos (*trans*) sin romper el enlace pi. La figura 7-2 muestra que hay dos isómeros distintos del but-2-eno: *cis*-but-2-eno y *trans*-but-2-eno.

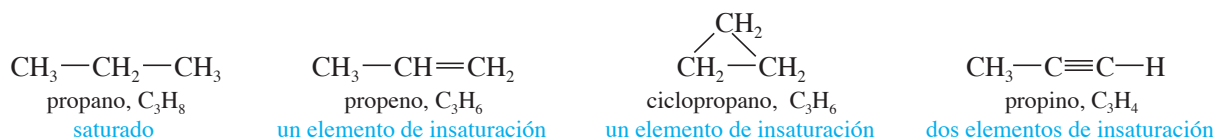


■ FIGURA 7-2

Distintos isómeros resultantes de enlaces dobles C—C. Los dos isómeros del but-2-eno no pueden interconvertirse por rotación alrededor del enlace doble carbono-carbono sin romper el enlace pi.

7-3A Elementos de insaturación en los hidrocarburos

Se dice que los alquenos son **insaturados** porque son capaces de adicionar hidrógeno en presencia de un catalizador. El producto, un alcano, se conoce como **saturado** debido a que no puede reaccionar con más hidrógeno. La presencia de un enlace pi correspondiente a un alqueno (o a un alquino) o al anillo de un compuesto cíclico, disminuye el número de átomos de hidrógeno de una fórmula molecular. Estas características estructurales se conocen como **elementos de insaturación**.* Cada elemento de insaturación corresponde a dos átomos de hidrógeno menos que en la fórmula “saturada”.



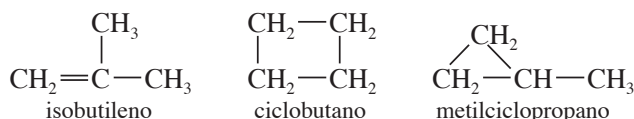
Por ejemplo, considere la fórmula C_4H_8 . Un alcano saturado tendría una fórmula $\text{C}_n\text{H}_{(2n+2)}$ o C_4H_{10} . A la fórmula C_4H_8 le faltan dos átomos de hidrógeno, por lo que sólo tiene un ele-

* El grado de insaturación y el índice de deficiencia de hidrógeno son términos equivalentes.

7-3

Elementos de insaturación

mento de insaturación, ya sea un enlace pi o un anillo. Existen cinco isómeros constitucionales con la fórmula C_4H_8 :



Consejo para resolver problemas

Si prefiere utilizar una fórmula, elementos de insaturación

$$= \frac{1}{2}(2C + 2 - H)$$

C = número de carbonos

H = número de hidrógenos

Cuando necesite una estructura para una fórmula molecular en especial, resulta útil encontrar el número de elementos de insaturación. Calcule el número máximo de átomos de hidrógeno de la fórmula saturada, $C_nH_{(2n+2)}$, y vea cuántos faltan. El número de elementos de insaturación es simplemente la mitad del número de hidrógenos faltantes. Este cálculo sencillo le permite considerar de una manera rápida las estructuras posibles sin tener que comprobar siempre la fórmula molecular correcta.

PROBLEMA 7-1

- Calcule el número de elementos de insaturación implicados en la fórmula molecular C_6H_{12} .
- Dibuje cinco ejemplos de estructuras con esta fórmula (C_6H_{12}). Por lo menos uno debe contener un anillo, y por lo menos uno un enlace doble.

PROBLEMA 7-2

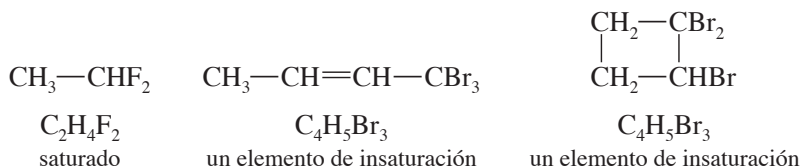
Determine el número de elementos de insaturación en la fórmula molecular C_4H_6 . Dibuje las nueve estructuras posibles que tienen esta fórmula. Recuerde que

- un enlace doble = un elemento de insaturación
- un anillo = un elemento de insaturación
- un enlace triple = dos elementos de insaturación

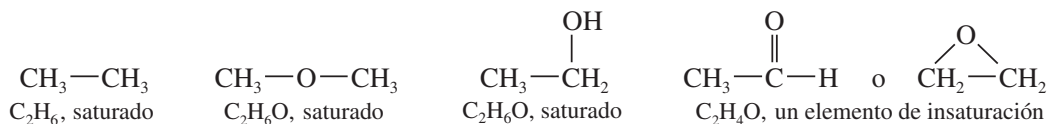
7-3B Elementos de insaturación con heteroátomos

Un **heteroátomo** (*hetero*, “diferente”) es cualquier átomo salvo el carbono y el hidrógeno. La regla para calcular los elementos de insaturación de los hidrocarburos puede ampliarse para incluir a los heteroátomos. Consideremos cómo la adición de un heteroátomo afecta a la cantidad de átomos de hidrógeno en la fórmula.

Halógenos Los halógenos simplemente sustituyen a los átomos de hidrógeno en la fórmula molecular. La fórmula C_2H_6 es saturada, por lo que la fórmula $C_2H_4F_2$ también es saturada. El C_4H_8 tiene un elemento de insaturación, y el $C_4H_5Br_3$ también tiene un elemento de insaturación. Al calcular el número de elementos de insaturación, tan sólo *cuenta los halógenos como átomos de hidrógeno*.

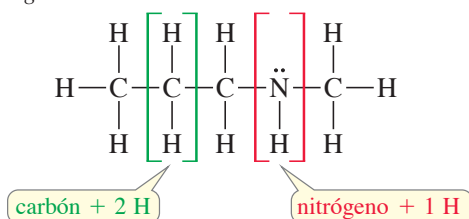


Oxígeno Un átomo de oxígeno puede adicionarse a la cadena (o adicionarse a un enlace C—H para formar un grupo C—OH), sin cambiar el número de átomos de hidrógeno o de carbono. Al calcular el número de elementos de insaturación, *ignore a los átomos de oxígeno*.

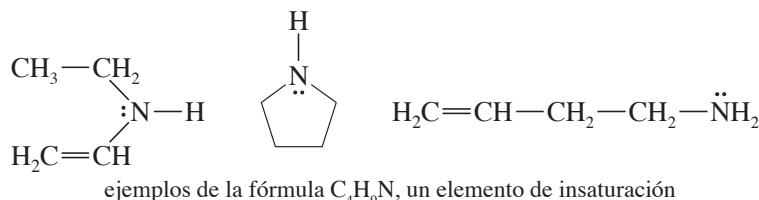


Nitrógeno Un átomo de nitrógeno puede ocupar el lugar de un átomo de carbono en la cadena, pero el nitrógeno es trivalente y sólo acepta un átomo de hidrógeno adicional, a diferen-

cia de los dos hidrógenos de cada átomo de carbono adicional. Al calcular los elementos de insaturación, *cuenta al nitrógeno como la mitad de un átomo de carbono*.



La fórmula C_4H_9N es como una fórmula con $4\frac{1}{2}$ átomos de carbono, con una fórmula saturada $C_{4.5}H_{9+2}$. La fórmula C_4H_9N tiene un elemento de insaturación, ya que tiene dos átomos de hidrógeno menos que la fórmula saturada.

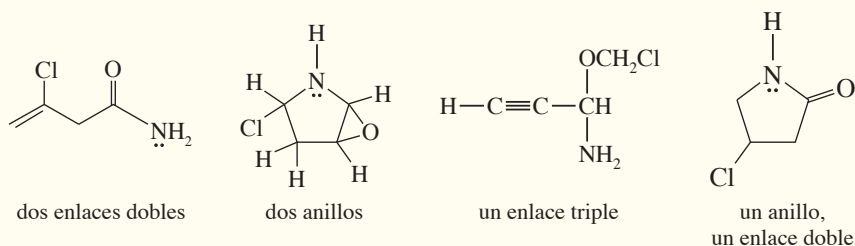


PROBLEMA RESUELTO 7-1

Dibuje al menos cuatro compuestos de fórmula C_4H_6ClNO .

SOLUCIÓN

Si contamos al nitrógeno como $\frac{1}{2}$ carbono, ignoramos al oxígeno y contamos al cloro como un hidrógeno, vemos que la fórmula es equivalente a $C_{4.5}H_7$. La fórmula saturada para 4.5 átomos de carbono es $C_{4.5}H_{11}$, por lo que C_4H_6NOCl tiene dos elementos de insaturación. Éstos podrían ser dos enlaces dobles, dos anillos, un enlace triple o un anillo y un enlace doble. Existen muchas posibilidades, cuatro de las cuales son las siguientes.



PROBLEMA 7-3

Dibuje cinco compuestos más con la fórmula C_4H_6NOCl .

PROBLEMA 7-4

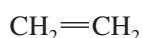
Para cada una de las siguientes fórmulas moleculares, determine el número de elementos de insaturación y dé tres ejemplos.

- (a) $C_4H_4Cl_2$ (b) C_4H_8O (c) $C_6H_8O_2$ (d) $C_5H_5NO_2$ (e) C_6H_3NCIBr

Los alquenos sencillos se nombran de forma muy similar a los alcanos; se utiliza el nombre raíz de la cadena más larga que contiene el enlace doble, y la terminación cambia de *-ano* a *-eno*. Por ejemplo, "etano" pasa a "eteno", "propano" a "propeno", y "ciclohexano" a "ciclohexeno".

Nombres IUPAC:

Nombres comunes:



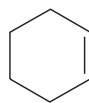
eteno

etileno



propeno

propileno

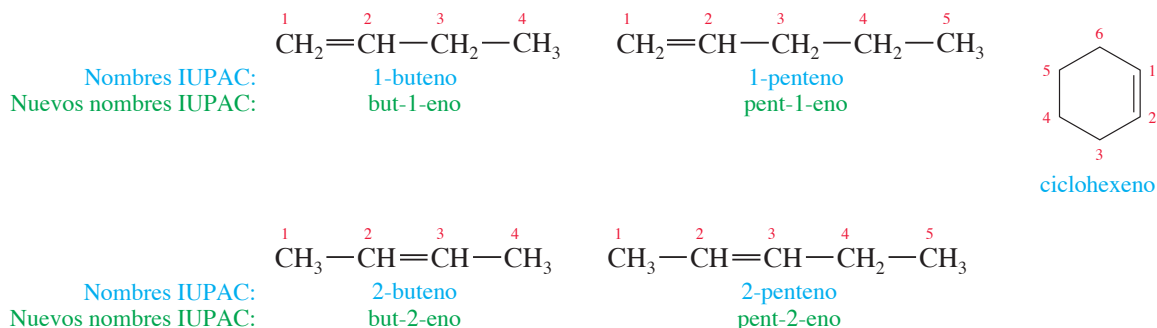


ciclohexeno

7-4

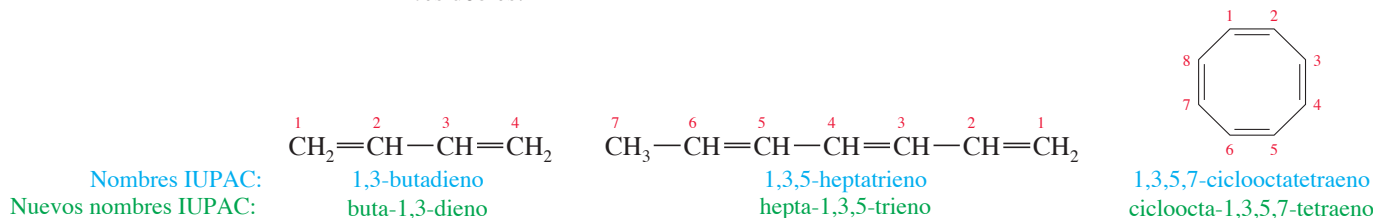
Nomenclatura de los alquenos

Cuando la cadena contiene más de tres átomos de carbono, se utiliza un número para dar la posición del enlace doble. La cadena se numera a partir del extremo más cercano al enlace doble y a éste se le da el número *más bajo* considerando los dos átomos de carbono doblemente enlazados. Se asume que los cicloalquenos tienen el enlace doble en la posición número 1.

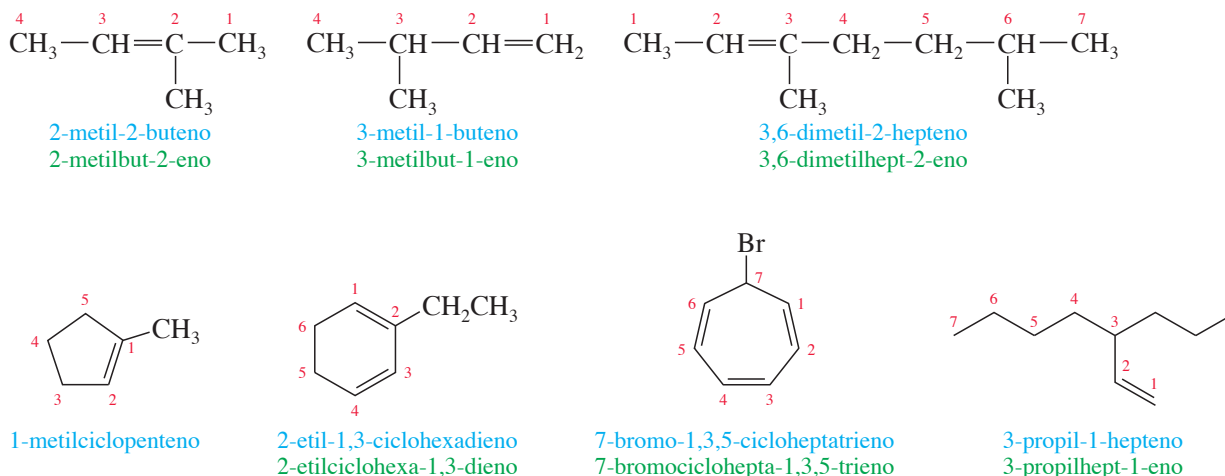


En 1993, la IUPAC recomendó un cambio lógico en las posiciones de los números que se utilizan en los nombres. En lugar de colocarlos antes del nombre raíz (1-buteno), recomendó colocarlos inmediatamente después del nombre que indicaban (but-1-eno). Esta nueva posición ayuda a aclarar los nombres de los compuestos que contienen varios grupos funcionales. Es importante que aprenda a reconocer los nombres, cualquiera que sea la posición de los números, ya que ambas notaciones se utilizan mucho. En esta sección los nombres que utilizan la nueva posición de los números aparecen en verde. A lo largo de este libro utilizaremos la nueva posición de los números, siempre que esto ayude a aclarar el nombre.

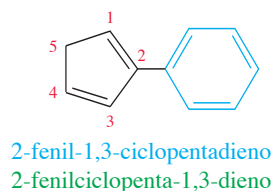
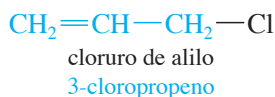
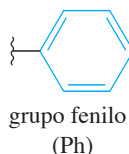
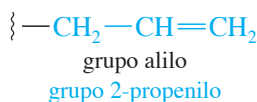
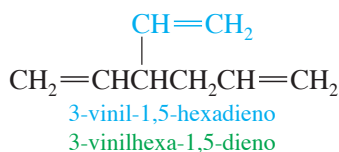
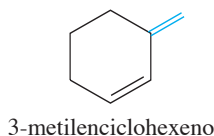
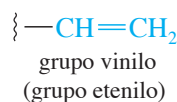
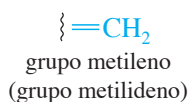
Un compuesto con dos enlaces dobles es un **dieno**; un **trieno** tiene tres enlaces dobles y un **tetraeno** tiene cuatro. Los números se utilizan para especificar las posiciones de los enlaces dobles.



Cada grupo alquilo unido a la cadena principal se menciona con un número para indicar su posición. Sin embargo, observe que el enlace doble sigue teniendo preferencia durante la numeración.



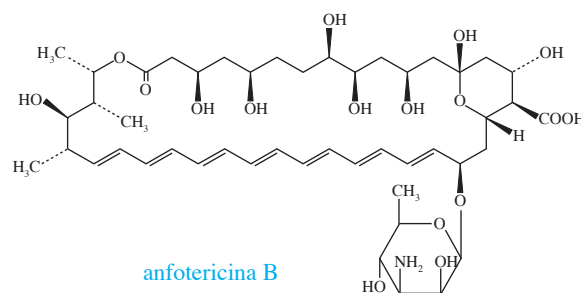
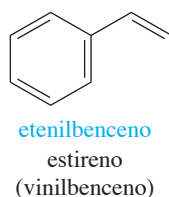
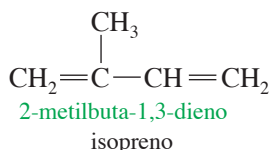
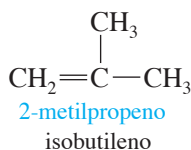
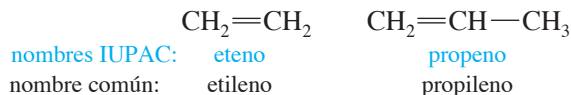
Alquenos como sustituyentes Los alquenos llamados sustituyentes se conocen como *grupos alquenilo*. Éstos pueden nombrarse sistemáticamente (etenilo, propenilo, etcétera), o mediante nombres comunes. Los sustituyentes alquenilo comunes son el vinilo, alilo, metileno y los grupos fenilo. El grupo fenilo (Ph) es diferente de los demás porque es aromático (vea el capítulo 16), y no experimenta las reacciones típicas de los alquenos.



Los polienos antifúngicos forman parte de un grupo de medicamentos que contienen una región no polar que consta de 4 a 7 conjuntos de enlaces sencillos y dobles alternados. Estos compuestos antifúngicos se insertan en la membrana celular de los hongos y ocasionan rupturas y filtraciones que dan como resultado la muerte celular de los hongos.

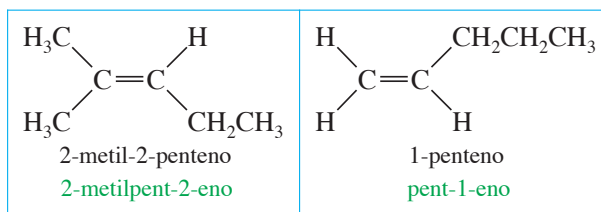
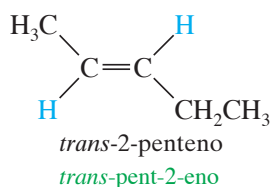
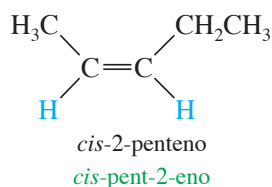
El medicamento polieno antifúngico más conocido es la anfotericina B, cuya estructura aparece abajo.

Nombres comunes La mayoría de los alquenos se nombran por conveniencia mediante el sistema IUPAC, pero en algunas ocasiones se utilizan nombres comunes para los compuestos más sencillos.



7-5A Nomenclatura *cis-trans*

En los capítulos 2 y 5 vimos cómo la rigidez y falta de rotación de los enlaces dobles carbono-carbono originan la **isomería *cis-trans***, también conocida como **isomería geométrica**. Si dos grupos similares, enlazados a los carbonos del enlace doble se encuentran del mismo lado del enlace, el alqueno es el isómero *cis*. Si los grupos similares se encuentran en lados opuestos del enlace, el alqueno es el isómero *trans*. No todos los alquenos pueden presentar isomería *cis-trans*. Si cualquiera de los carbonos del enlace doble tiene dos grupos idénticos, la molécula no puede tener formas *cis* y *trans*. A continuación aparecen algunos alquenos *cis* y *trans*, y algunos alquenos que no pueden presentar este tipo de isomería.

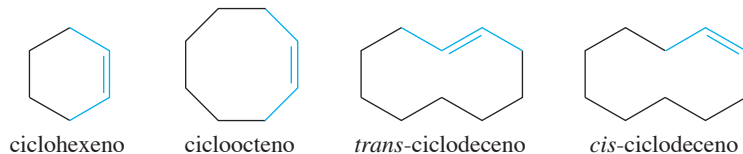


(ni *cis* ni *trans*)

7-5

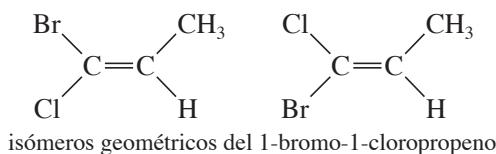
Nomenclatura de los isómeros *cis-trans*

Los cicloalquenos *trans* son inestables, a menos que el anillo sea lo suficientemente grande (por lo menos ocho átomos de carbono) para acomodar el enlace doble *trans* (sección 7-7D). Por lo tanto, asumimos que todos los cicloalquenos son *cis*, a menos que específicamente se les nombre como *trans*. El nombre *cis* rara vez se utiliza con los cicloalquenos, excepto que sea para diferenciar un cicloalqueno grande de su isómero *trans*.



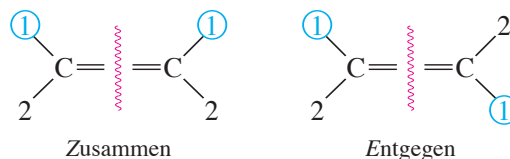
7-5B Nomenclatura E-Z

En ciertas ocasiones la nomenclatura *cis-trans* para los isómeros geométricos nos da nombres ambiguos. Por ejemplo, los isómeros del 1-bromo-1-cloropropeno no son claramente *cis* o *trans*, ya que no resulta evidente cuáles son los sustituyentes *cis* y cuáles los *trans*.

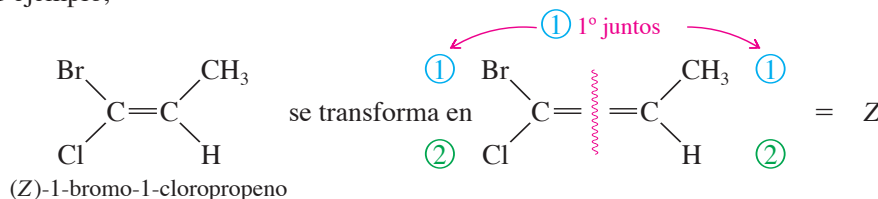


Para evitar este problema utilizamos el **sistema de nomenclatura E-Z** para los isómeros *cis-trans*, el cual fue diseñado a partir de la convención Cahn-Ingold-Prelog para los átomos de carbono asimétricos (sección 5-3). Asigna una configuración única, ya sea *E* o *Z*, a cualquier enlace doble capaz de presentar isomería geométrica.

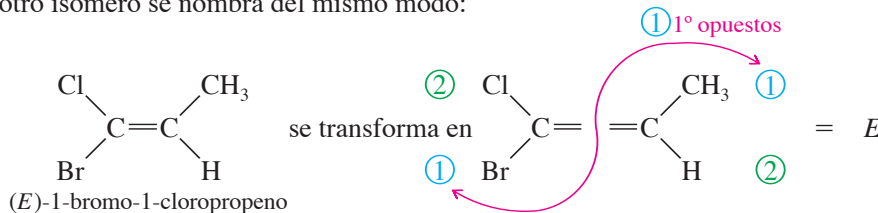
Para nombrar un alqueno mediante el sistema *E-Z*, separe mentalmente el enlace doble en sus dos extremos. Recuerde cómo utilizó las reglas de Cahn-Ingold-Prelog (página 175) para dar prioridad a los grupos de un átomo de carbono asimétrico y así poder nombrarlo (*R*) o (*S*). Considere por separado cada extremo del enlace doble y utilice esas mismas reglas para asignar la primera y segunda prioridades a los dos grupos sustituyentes de ese extremo. Haga lo mismo con el otro extremo del enlace doble. Si los átomos con las dos primeras prioridades están *juntos* (*cis*) del mismo lado del enlace doble, entonces tiene al isómero *Z*, de la palabra alemana *zusammen*, “junto”. Si los átomos con las dos primeras prioridades se encuentran en lados *opuestos* (*trans*) del enlace doble, entonces tiene al isómero *E*, de la palabra alemana *entgegen*, “opuesto”.



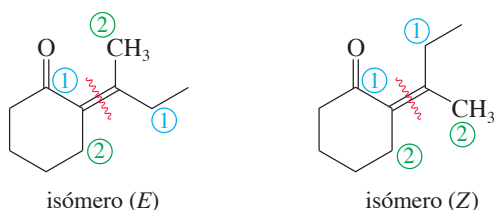
Por ejemplo,



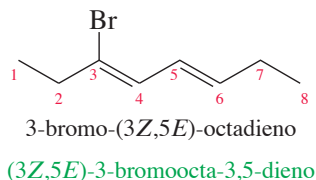
El otro isómero se nombra del mismo modo:



El siguiente ejemplo ilustra el uso de la nomenclatura *E-Z* con estereoisómeros cíclicos que no son claramente *cis* o *trans*.



Si el alqueno tiene más de un enlace doble, debe especificarse la estereoquímica de cada enlace doble. El siguiente compuesto es llamado correctamente 3-bromo-(3*Z*,5*E*)-octadieno:



Utilizar nombres *E-Z* en lugar de *cis* y *trans*, siempre es opcional; sin embargo, su uso siempre es necesario cuando un enlace doble no es claramente *cis* o *trans*. La mayoría de los enlaces dobles trisustituídos y tetrasustituídos resultan más claros cuando se les nombra *E* o *Z*, en lugar de *cis* o *trans*.

RESUMEN

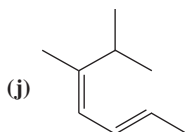
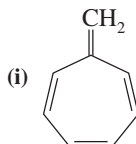
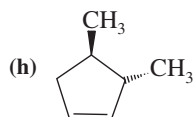
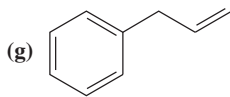
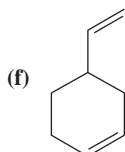
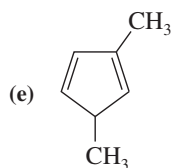
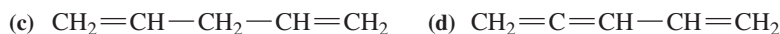
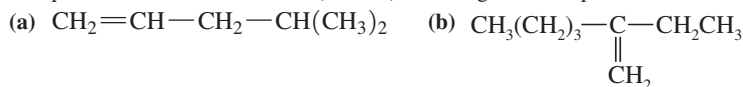
Reglas para nombrar a los alquenos

Las siguientes reglas resumen el sistema IUPAC para nombrar a los alquenos:

1. Seleccione la cadena más larga o el anillo más largo que contenga el *mayor número posible de enlaces dobles* y asígnele el sufijo *-eno*. Si hay dos enlaces dobles, el sufijo es *-dieno*; si hay tres, *-trieno*; en el caso de cuatro, *-tetraeno*; y así sucesivamente.
2. Numere la cadena a partir del extremo más cercano a los enlaces dobles. Numere un anillo de tal forma que el enlace doble se encuentre entre los carbonos 1 y 2. Coloque los números según la posición de los enlaces dobles antes del nombre raíz (sistema antiguo) o antes del sufijo *-eno*, *-dieno*, etcétera (nuevo sistema).
3. Nombre a los grupos sustituyentes como en el caso de los alcanos, indicando sus posiciones mediante el número de la cadena principal de carbonos a la que están unidos. Los grupos etenilo y el propenilo por lo general son llamados grupos *vinilo* y *alilo*, respectivamente.
4. En el caso de los compuestos que presentan isomería geométrica, añada el prefijo adecuado: *cis-* o *trans-*, o bien *E-* o *Z-*. Se asume que los cicloalquenos son *cis*, a menos que se indique lo contrario.

PROBLEMA 7-5

Indique los nombres sistemáticos (IUPAC) de los siguientes alquenos.



Consejo para resolver problemas

Para ver si un compuesto puede tener isómeros *cis* y *trans*, dibuje la estructura y luego dibújela de nuevo invirtiendo los grupos de uno de los extremos del enlace doble. Vea si puede describir una diferencia entre las dos.

PROBLEMA 7-6

- Determine cuál de los siguientes compuestos presenta isomería *cis-trans*.
 - Dibuje y nombre los isómeros *cis* y *trans* (o *Z* y *E*) de aquellos que la presenten.
- (a) 3-hexeno (b) 1,3-butadieno (c) 2,4-hexadieno
(d) 3-metilpent-2-eno (e) 2,3-dimetilpent-2-eno (f) 3,4-dibromociclopenteno

PROBLEMA 7-7

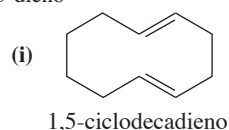
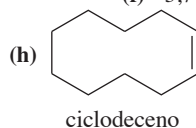
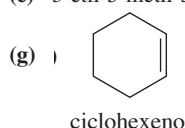
Los siguientes nombres son incorrectos. Dibuje la estructura correspondiente al nombre incorrecto (o una estructura consistente si el nombre es ambiguo), y realice un dibujo que corresponda al nombre correcto.

- (a) *cis*-2,3-dimetil-2-penteno (b) 3-vinilhex-4-eno
(c) 2-metilciclopenteno (d) 6-clorociclohexadieno
(e) 2,5-dimetilciclohexeno (f) *cis*-2,5-dibromo-3-etilpent-2-eno

PROBLEMA 7-8

Algunos de los siguientes ejemplos pueden presentar isomería geométrica y otros no. Para aquellos que la presentan, dibuje todos los isómeros geométricos y dé nombres completos utilizando el sistema *E-Z*.

- (a) 3-bromo-2-cloro-2-penteno (b) 3-etilhexa-2,4-dieno
(c) 3-bromo-2-metil-3-hexeno (d) 1,3-pentadieno
(e) 3-etil-5-metil-3-octeno (f) 3,7-dicloroocta-2,5-dieno

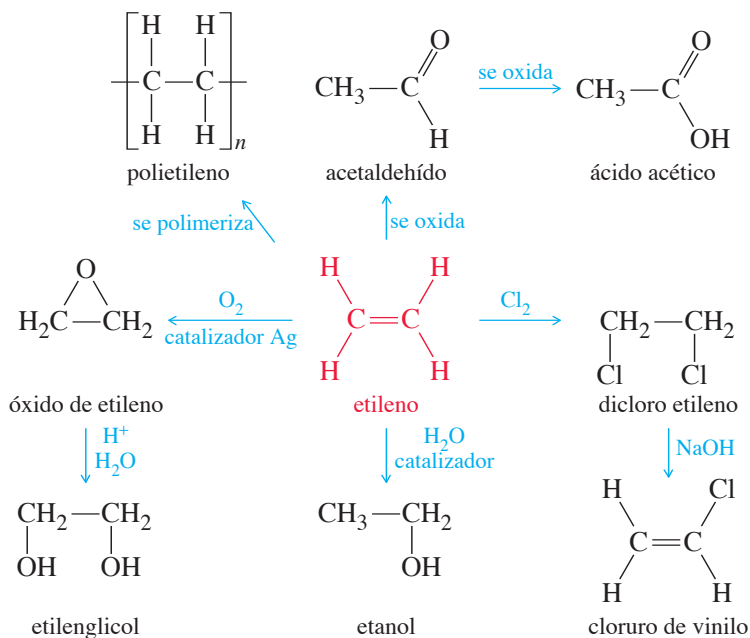


7-6

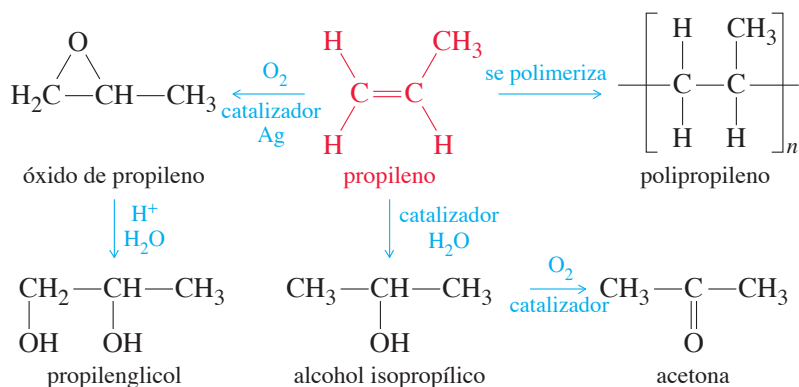
Importancia comercial de los alquenos

Debido a que el enlace doble carbono-carbono se convierte fácilmente en otros grupos funcionales, los alquenos son intermediarios importantes en la síntesis de polímeros, medicamentos, pesticidas y otros productos químicos valiosos.

El etileno es el compuesto orgánico que se produce en mayor volumen, aproximadamente 160 mil millones de libras por año a nivel mundial. La mayor parte de este etileno se polimeriza para producir cada año alrededor de 90 mil millones de libras de polietileno. El resto se utiliza para sintetizar una gran variedad de productos químicos orgánicos, incluidos el etanol, ácido acético, etilenglicol y cloruro de vinilo (figura 7-3). El etileno también sirve como hormona vegetal para acelerar la maduración de los frutos. Por ejemplo, los jitomates se cosechan y se

**FIGURA 7-3**

Usos del etileno. El etileno es el compuesto orgánico industrial que se produce en mayor volumen. La mayor parte de las 160 mil millones de libras producidas cada año se polimeriza para obtener polietileno. Casi todo el resto se utiliza para producir una variedad de compuestos útiles de dos carbonos.



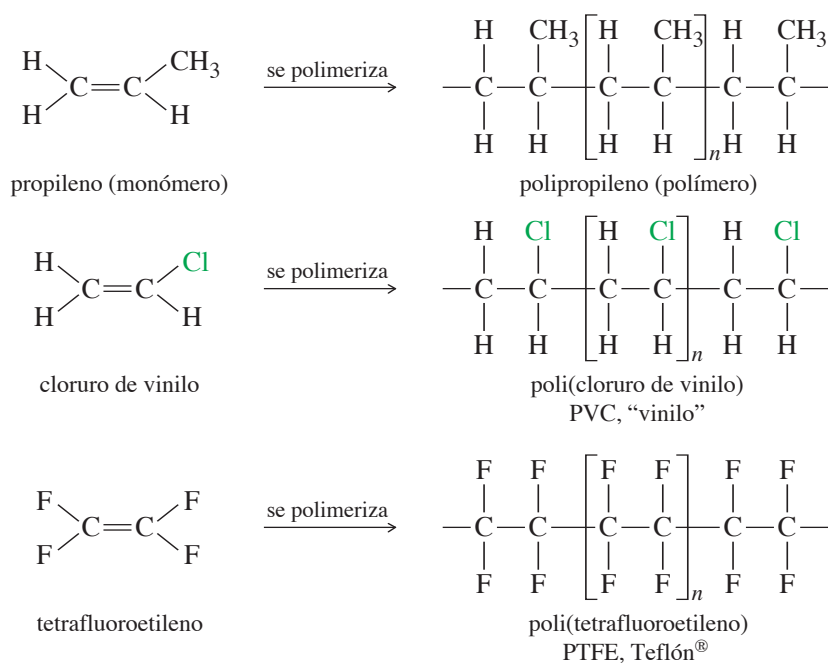
■ FIGURA 7-4

Usos del propileno. La mayor parte del propileno se polimeriza para producir polipropileno. También se utiliza para generar diversos compuestos importantes de tres carbonos.

embarcan mientras están verdes, luego se tratan con etileno para hacerlos madurar y se pongan rojos justamente antes de ponerlos a la venta.

El propileno se produce a una proporción de aproximadamente 90 mil millones de libras por año a nivel mundial, y gran parte de esta cantidad sirve para producir 40 mil millones de libras de polipropileno. El resto se utiliza para generar propilenglicol, acetona, alcohol isopropílico y una variedad de compuestos químicos orgánicos útiles (figura 7-4).

Muchos polímeros comunes se producen mediante la polimerización de alquenos. Estos polímeros se utilizan en productos de consumo, desde zapatos y bolsas de plástico, hasta parachoques de automóviles. Un **polímero** (del griego *poly*, “mucho,” y *meros*, “partes”) es una molécula larga formada por muchos **monómeros** (del griego, *mono*, “uno”). Un alqueno monómero puede **polimerizarse** a través de una reacción en cadena, durante la cual se unen otras moléculas de alqueno al extremo de la cadena creciente del polímero. Debido a que estos polímeros resultan de la adición de muchas unidades individuales de alquenos, éstos se conocen como **polímeros de adición**. Las poliolefinas son polímeros producidos a partir de alquenos monofuncionales (con un solo grupo funcional), como el etileno y el propileno. La figura 7-5 presenta algunos polímeros de adición producidos a partir de alquenos y haloalquenos sencillos. En los capítulos 8 y 26 estudiaremos las reacciones de polimerización.



■ FIGURA 7-5

Polímeros de adición. Los alquenos se polimerizan para formar polímeros de adición. Muchos polímeros comunes se producen de esta forma.

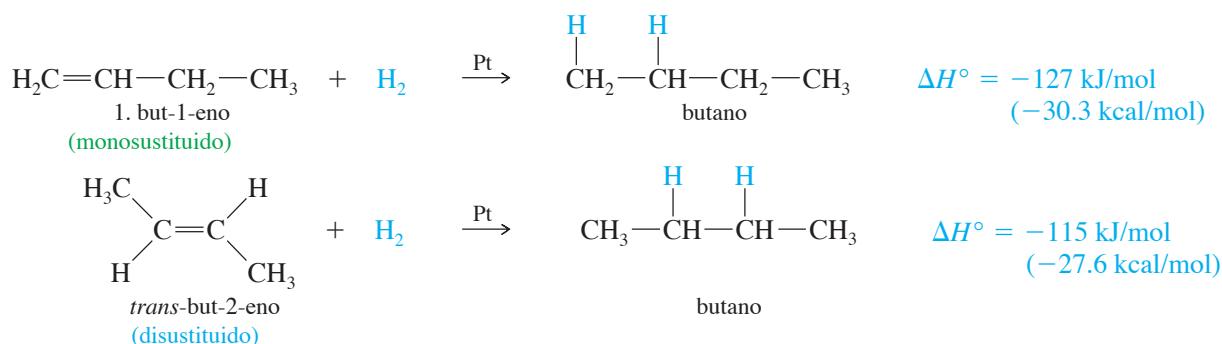
Estabilidad de los alquenos

7-7

Durante la producción de los alquenos con frecuencia observamos que el principal producto es el alqueno más estable. Muchas reacciones también brindan oportunidades para que los enlaces dobles se reacomoden y se formen isómeros más estables. Por lo tanto, es necesario que sepamos cómo la estabilidad de un alqueno depende de su estructura. Las estabilidades pueden compararse si convertimos diferentes compuestos en un producto común y luego comparamos las cantidades de calor liberado. Una posibilidad sería medir los calores de combustión al convertir alquenos en CO_2 y H_2O . Los calores de combustión son números grandes (miles de kJ por mol), por lo que medir pequeñas diferencias en estas cantidades tan grandes resulta difícil. En cambio, las energías de los alquenos se comparan midiendo el **calor de hidrogenación**: el calor liberado (ΔH°) durante la hidrogenación catalítica. Los calores de hidrogenación pueden medirse casi tan fácilmente como los calores de combustión, y son números más pequeños que proporcionan diferencias de energía más exactas.

7-7A Calores de hidrogenación

Cuando se hace reaccionar a un alqueno con hidrógeno en presencia de un catalizador de platino, el hidrógeno se adiciona al enlace doble, reduciendo al alqueno en un alcano. La hidrogenación es ligeramente exotérmica y se desprenden entre 80 y 120 kJ (20 a 30 kcal) de calor por mol de hidrógeno consumido. Considere la hidrogenación del but-1-eno y el *trans*-but-2-eno:

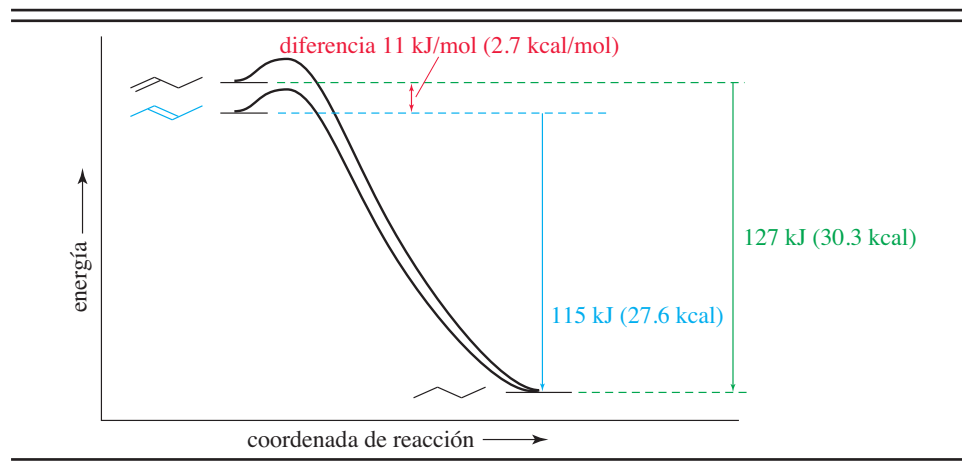


La figura 7-6 muestra estos calores de hidrogenación en un diagrama de energía-reacción. La diferencia entre las estabilidades del but-1-eno y el *trans*-but-2-eno es la diferencia entre sus calores de hidrogenación. El *trans*-but-2-eno es más estable por

$$126.8 \text{ kJ/mol} - 115.5 \text{ kJ/mol} = 11.3 \text{ kJ/mol} \text{ (2.7 kcal/mol)}$$

7-7B Efectos de sustitución

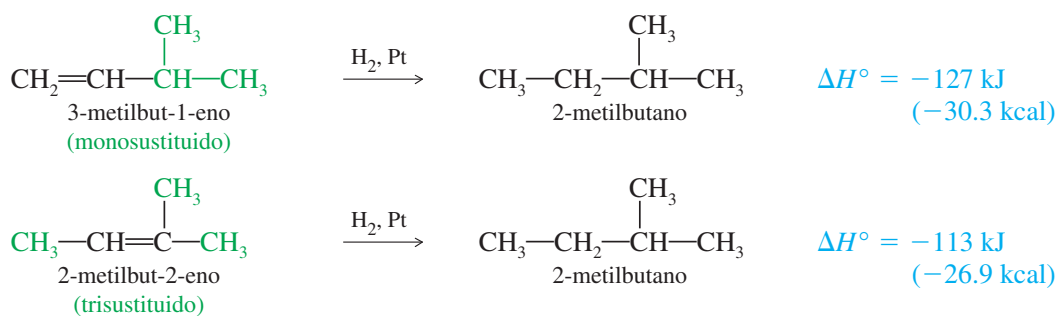
Una diferencia de estabilidad de 11 kJ/mol (2.7 kcal/mol) es típica entre un alqueno monosustituido (but-1-eno) y un alqueno *trans* disustituido (*trans*-but-2-eno). En las siguientes ecuaciones



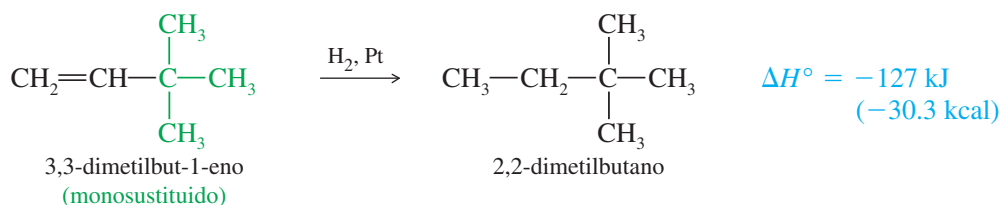
■ FIGURA 7-6

Calores relativos de hidrogenación. El *trans*-but-2-eno es más estable que el but-1-eno por 11 kJ/mol (2.7 kcal/mol).

comparamos el enlace doble monosustituido del 3-metilbut-1-eno con el enlace doble trisustituido del 2-metilbut-2-eno. El alqueno trisustituido es más estable por 14 kJ/mol (3.4 kcal/mol).



Para que sea totalmente correcto debemos comparar los calores de hidrogenación sólo de los compuestos que produzcan el mismo alcano, como el 3-metilbut-1-eno y el 2-metilbut-2-eno. Sin embargo, la mayoría de los alquenos con patrones similares de sustitución tienen calores de hidrogenación parecidos. Por ejemplo, el 3,3-dimetilbut-1-eno (abajo) al hidrogenarse produce un alcano diferente al que produce el 3-metilbut-1-eno o el but-1-eno (arriba); sin embargo, estos tres alcanos monosustituídos tienen calores de hidrogenación parecidos, ya que los alcanos formados tienen energías similares. En efecto, el calor de hidrogenación es una medida del contenido energético del enlace pi.



En la práctica podemos utilizar calores de hidrogenación para comparar las estabilidades de diferentes alquenos, siempre y cuando al hidrogenarse produzcan alcanos con energías similares. La mayoría de los alcanos acíclicos y cicloalcanos no tensionados tienen energías similares, y podemos utilizar esta aproximación. La tabla 7-1 muestra los calores de hidrogenación de una variedad de alquenos con diferente sustitución. Los compuestos están clasificados en orden de calor de hidrogenación descendente, es decir, de los enlaces dobles menos estables a los más estables. Observe que los valores son parecidos en el caso de los alquenos con patrones de sustitución parecidos.

Los enlaces dobles más estables son aquellos que tienen más grupos alquilo. Por ejemplo, la hidrogenación del etileno (sin grupos alquilo) libera 137 kJ/mol, mientras que el propeno y el pent-1-eno (un grupo alquilo en cada uno) liberan 126 kJ/mol. Cuando se hidrogenan enlaces dobles con dos grupos alquilo, producen aproximadamente entre 116 y 120 kJ/mol. Tres o cuatro sustituyentes alquilo estabilizan aún más el enlace doble, como en el caso del 2-metilbut-2-eno (trisustituido, 113 kJ/mol) y el 2,3-dimetilbut-2-eno (tetrasustituido, 111 kJ/mol).

Los valores de la tabla 7-1 confirman la **regla de Zaitsev (o regla de Saytzeff)**:

Los enlaces dobles más sustituidos son por lo general más estables.

En otras palabras, los grupos alquilo unidos a los carbonos con enlaces dobles estabilizan al alqueno.

Es probable que dos factores sean los responsables del efecto estabilizador de los grupos alquilo sobre un enlace doble. Los grupos alquilo son donadores de electrones y contribuyen a la densidad electrónica del enlace pi. Además, los sustituyentes voluminosos, como los grupos alquilo, se sitúan mejor entre más alejados estén. En el caso de un alcano están separados por el ángulo de enlace tetraédrico, aproximadamente 109.5°. Un enlace doble aumenta esta separación a casi 120°. En general los grupos alquilo están mejor separados por el enlace doble más altamente sustituido. La figura 7-7 ilustra este efecto estérico en el caso de dos **isómeros de enlace doble** (isómeros que sólo difieren en la posición del enlace doble). El isómero con el enlace doble monosustituido separa a los grupos alquilo sólo 109.5°, mientras que el enlace doble trisustituido los separa aproximadamente 120°.

TABLA 7-1

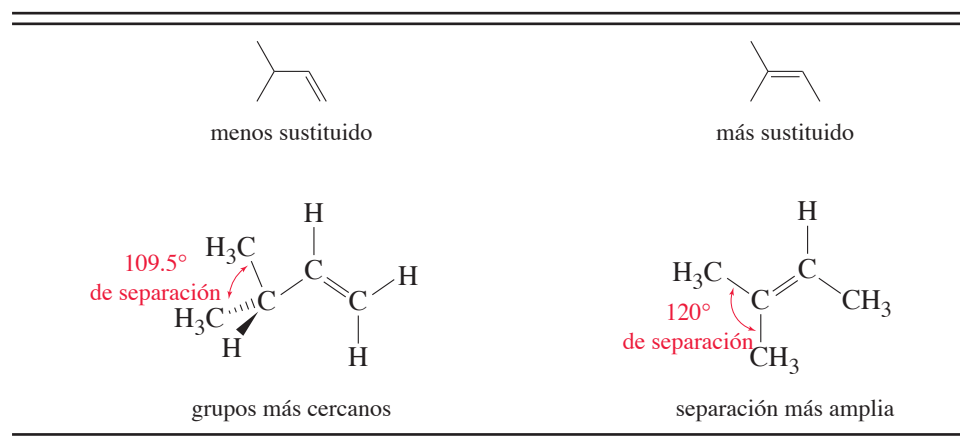
Calores molares de hidrogenación de los alquenos

Nombre	Estructura	Calor molar de hidrogenación ($-\Delta H^\circ$)		Estructura general
		kJ	kcal	
eteno (etileno)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	137	32.8	no sustituido
propeno (propileno)	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	126	30.1	monosustituido $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$
but-1-eno	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	127	30.3	
pent-1-eno	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	126	30.1	
hex-1-eno	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	126	30.1	
3-metilbut-1-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	127	30.3	
3,3-dimetilbut-1-eno	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$	127	30.3	
<i>cis</i> -but-2-eno		120	28.6	disustituido (<i>cis</i>)
<i>cis</i> -pent-2-eno		120	28.6	
2-metilpropeno (isobutileno)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	117	28.0	disustituido (geminal)
2-metilbut-1-eno	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	119	28.5	
2,3-dimetilbut-1-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	117	28.0	
<i>trans</i> -but-2-eno		116	27.6	disustituido (<i>trans</i>)
<i>trans</i> -pent-2-eno		116	27.6	
2-metilbut-2-eno	$\text{CH}_3-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_3$	113	26.9	trisustituido $\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$
2,3-dimetil-but-2-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	111	26.6	tetrasustituido $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}_2$

Nota: un calor de hidrogenación más bajo corresponde a una menor energía y mayor estabilidad del alqueno

FIGURA 7-7

Ángulos de enlace de los isómeros de enlace doble. El isómero con el enlace doble más sustituido tiene una separación angular mayor entre los grupos alquilo voluminosos.



PROBLEMA 7-9

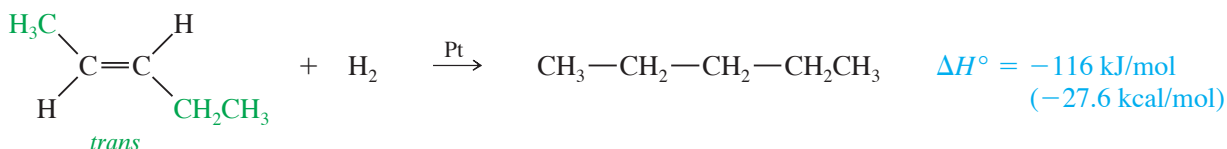
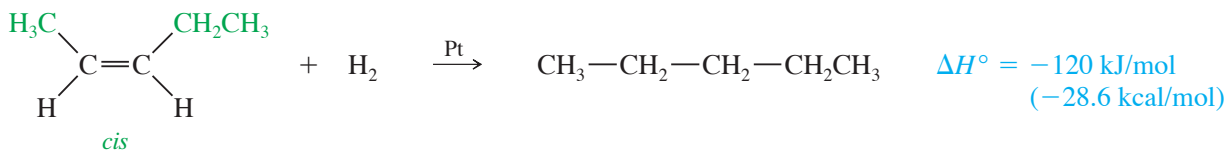
Utilice los datos de la tabla 7-1 para predecir la diferencia de energía entre el 2,3-dimetilbut-1-eno y el 2,3-dimetilbut-2-eno. ¿Cuál de estos isómeros de enlace doble es más estable?

Consejo para resolver problemas

Los calores de hidrogenación siempre son exotérmicos. Una cantidad más grande de calor liberado implica un alqueno menos estable, ya que el alqueno menos estable parte de una energía potencial más alta.

7-7C Diferencias de energía en los isómeros *cis-trans*

Los calores de hidrogenación de la tabla 7-1 muestran que los isómeros *trans* generalmente son más estables que los isómeros *cis*. Esta tendencia parece razonable debido a que los sustituyentes alquilo están más separados en los isómeros *trans* que en los *cis*. La mayor estabilidad del isómero *trans* es evidente en los pent-2-enos, los cuales presentan 4 kJ/mol (1.0 kcal/mol) de diferencia entre los isómeros *cis* y *trans*.



Una diferencia de 4 kJ/mol entre isómeros *cis* y *trans* es típica en los alquenos disustituídos. La figura 7-8 resume las estabildades relativas de los alquenos, comparadas con la del etileno, el menos estable de los alquenos simples.

PROBLEMA 7-10

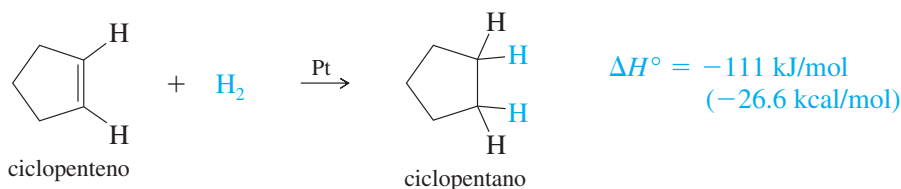
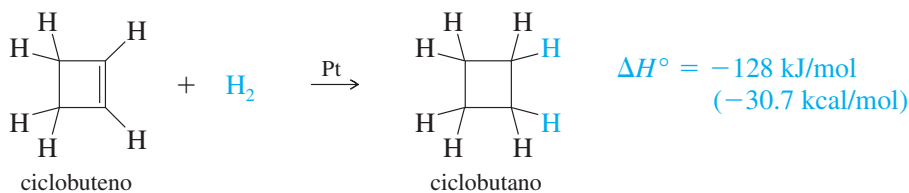
Utilizando la tabla 7-1 como guía, prediga cuál compuesto de cada par es más estable y por aproximadamente cuántos kJ/mol o kcal/mol.

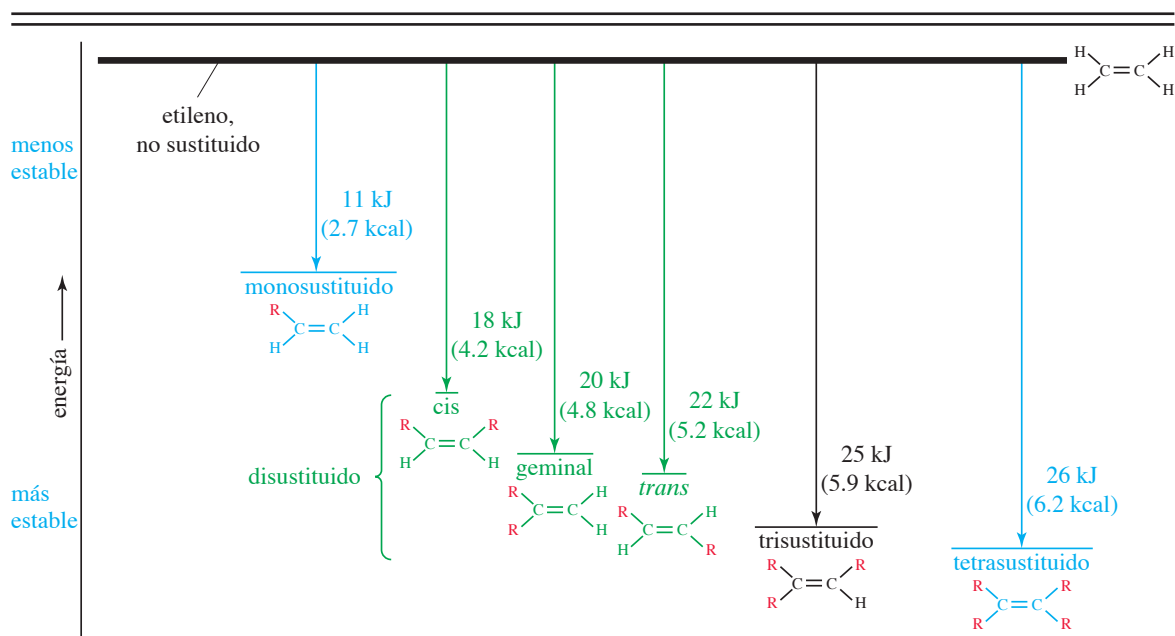
- cis,cis*-hexa-2,4-dieno o *trans,trans*-hexa-2,4-dieno
- 2-metilbut-1-eno o 3-metilbut-1-eno
- 2-metilbut-1-eno o 2-metilbut-2-eno
- 2,3-dimetilbut-1-eno o 2,3-dimetilbut-2-eno

7-7D Estabilidad de los cicloalquenos

La mayoría de los cicloalquenos reaccionan como alquenos acíclicos (no cíclicos). La presencia de un anillo sólo ocasiona una mayor diferencia si hay tensión de anillo generada por un anillo pequeño o porque hay un enlace doble *trans*. Los anillos que tienen cinco miembros o más pueden alojar fácilmente enlaces dobles, y estos cicloalquenos reaccionan de forma muy parecida a las cadenas lineales de alquenos. Sin embargo, aquellos de tres y cuatro miembros presentan evidencia de tensión de anillo.

Ciclobuteno El ciclobuteno tiene un calor de hidrogenación de -128 kJ/mol (-30.7 kcal/mol), comparado con los -111 kJ/mol (-26.6 kcal/mol) del ciclopenteno.



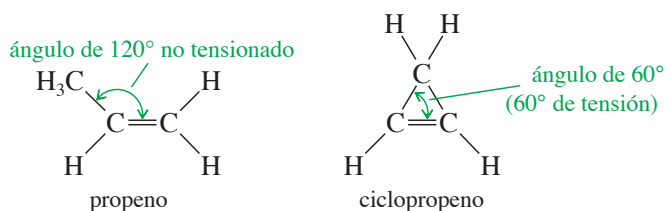


■ FIGURA 7-8

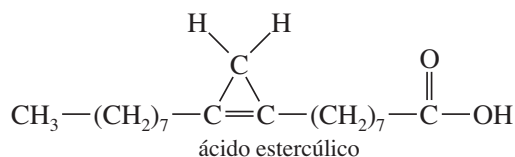
Energías relativas de los enlaces típicos π , comparadas con la del etileno. (Los números son aproximados).

El enlace doble del ciclobuteno tiene aproximadamente 17 kJ/mol adicionales de tensión de anillo (además de la tensión de anillo del ciclobutano), en virtud de lo pequeño del anillo. Los ángulos de enlace de 90° del ciclobuteno comprimen los ángulos de los carbonos con hibridación sp^2 (normalmente de 120°), más de lo que comprimen los ángulos de aquellos con hibridación sp^3 (normalmente de 109.5°) en el ciclobutano. La tensión de anillo adicional del ciclobuteno hace que su enlace doble sea más reactivo que un enlace doble típico.

Ciclopropeno El ciclopropeno tiene ángulos de enlace de alrededor de 60° que comprimen los ángulos de enlace del enlace doble carbono-carbono a la mitad de su valor usual de 120° . El enlace doble del ciclopropeno está muy tensionado.



Muchos químicos alguna vez consideraron que no podría sintetizarse un ciclopropeno porque se abriría (o polimerizaría) de inmediato por la gran tensión de anillo. Sin embargo, el ciclopropeno pudo sintetizarse finalmente y almacenarse en frío. Los ciclopropenos se consideraban compuestos extraños y muy inusuales. Los químicos que estudiaban productos naturales se sorprendieron cuando descubrieron que el aceite de almendra del *Sterculia foelida*, un árbol tropical, contiene *ácido estercúlico*, un ácido carboxílico con un anillo de ciclopropeno.



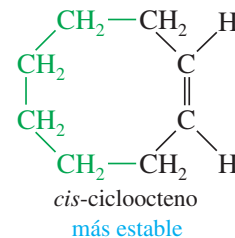
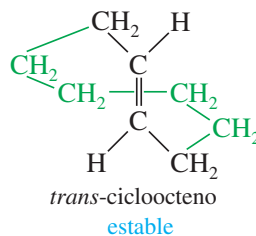
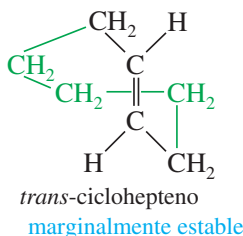
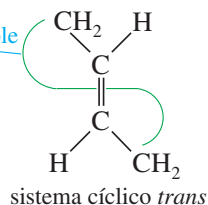
El ácido estercúlico es un potente inhibidor de varias desaturasas, las cuales son las enzimas responsables de formar los enlaces dobles de los ácidos de cadena larga usados como combustibles, componentes de membranas y otras moléculas biológicas muy importantes. Como consecuencia, los aceites vegetales que contienen ácido estercúlico deben hidrogenarse o procesarse a altas temperaturas para reducir o destruir el anillo de ciclopropeno.

Cicloalquenos trans Otra diferencia entre los alquenos cíclicos y los acíclicos es la relación entre los isómeros *cis* y *trans*. En los alquenos acíclicos, los isómeros *trans* por lo general son más estables; sin embargo, los isómeros *trans* de cicloalquenos pequeños son extraños, y

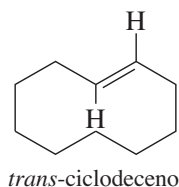
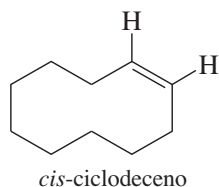
aquellos con menos de ocho átomos de carbono son inestables a temperatura ambiente. El problema de producir un cicloalqueno *trans* radica en la geometría del enlace doble *trans*. Los dos grupos alquilo de un enlace doble *trans* se encuentran tan separados, que se necesitan muchos átomos de carbono para completar el anillo.

Intente hacer un modelo del *trans*-ciclohexeno, cuidando que la gran tensión de anillo no rompa los modelos. El *trans*-ciclohexeno tiene demasiada tensión para ser aislado, pero el *trans*-ciclohepteno puede aislarse a bajas temperaturas. El *trans*-cicloocteno es estable a temperatura ambiente, aunque su isómero *cis* es aún más estable.

el anillo se conecta
detrás del enlace doble



Una vez que un cicloalqueno contiene al menos diez o más átomos de carbono, puede alojarse fácilmente un enlace doble *trans*. En el caso del ciclododeceno y otros cicloalquenos más grandes, el isómero *trans* es casi tan estable como el isómero *cis*.

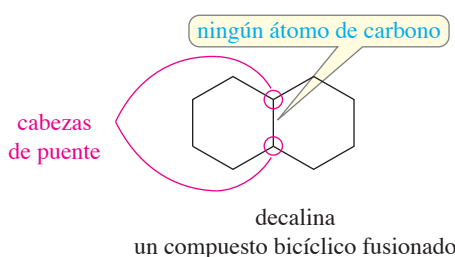
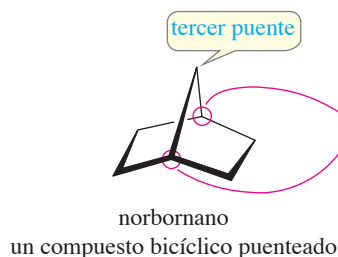


7-7E La regla de Bredt

Hemos visto que un cicloalqueno *trans* no es estable a menos que tenga un mínimo de ocho átomos de carbono en el anillo. Una adición interesante a este principio es la **regla de Bredt**.

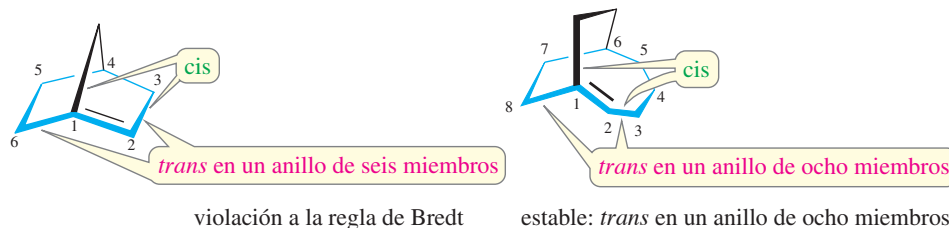
REGLA DE BREDDT: Un compuesto bicíclico puenteado no puede tener un enlace doble en la posición cabeza de puente, a menos que uno de los anillos contenga un mínimo de ocho átomos de carbono.

Veamos qué significa con exactitud la regla de Bredt. Un compuesto **bicíclico** es aquel que contiene dos anillos. Los **átomos de carbono cabeza de puente** son parte de ambos anillos y tienen tres enlaces que los conectan. Un **compuesto bicíclico puenteado** tiene al menos un átomo de carbono en cada uno de los tres enlaces que se encuentran entre los carbonos cabeza de puente. En los siguientes ejemplos, los átomos de carbono cabeza de puente se indican con un círculo rojo.



Si hay un enlace doble en el carbono cabeza de puente de un sistema bicíclico puenteado, uno de los dos anillos tiene un enlace doble *cis* y el otro debe tener un enlace doble *trans*. Por ejemplo, las siguientes estructuras muestran que el norbornano tiene un anillo de cinco miembros y otro de seis. Si hay un enlace doble en el átomo de carbono cabeza de puente, el anillo de cinco miembros tiene un enlace doble *cis* y el anillo de seis miembros tiene un enlace doble *trans*. Se dice que este arreglo inestable es una “violación a la regla de Bredt”. Si el anillo más

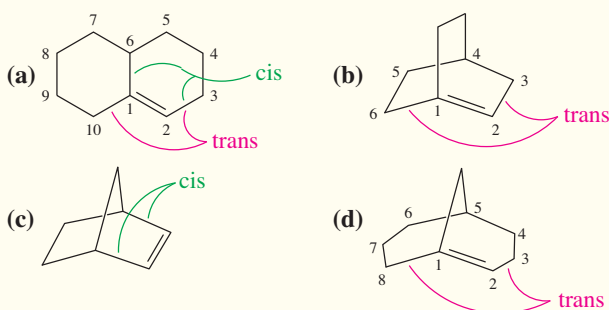
grande tiene al menos ocho átomos de carbono, entonces puede tener un enlace doble *trans* y el enlace doble puenteado es estable.



En general los compuestos que violan la regla de Bredt no son estables a temperatura ambiente. En pocos casos dichos compuestos (por lo general con siete átomos de carbono en el anillo más grande) se han sintetizado a bajas temperaturas.

PROBLEMA RESUELTO 7-2

¿Cuáles de los siguientes alquenos son estables?



SOLUCIÓN

El compuesto (a) es estable. Aunque el enlace doble está en una posición cabeza de puente, no es un sistema bicíclico puenteado. El enlace doble *trans* está en un anillo de 10 miembros. El compuesto (b) representa una violación a la regla de Bredt y no es estable. El anillo más grande contiene seis átomos de carbono y el enlace doble *trans* no puede ser estable en esta posición cabeza de puente.

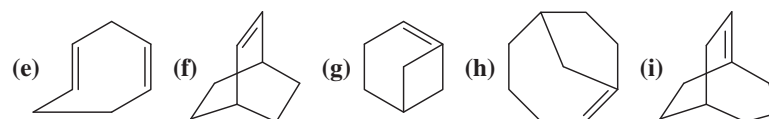
El compuesto (c), norborneno, es estable. El enlace doble (*cis*) no es un carbono cabeza de puente.

El compuesto (d) es estable. Aunque el enlace doble está en la cabeza de puente de un sistema bicíclico puenteado, hay un anillo de ocho miembros para alojar el enlace doble *trans*.

PROBLEMA 7-11

Explique por qué cada uno de los siguientes alquenos es estable o inestable.

- (a) 1,2-dimetilciclopenteno
- (b) *trans*-1,2-dimetilciclopenteno
- (c) *trans*-3,4-dimetilciclopenteno
- (d) *trans*-1,2-dimetilciclododeceno



7-8

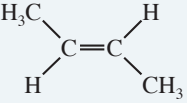
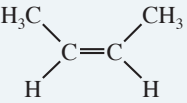
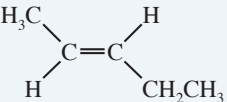
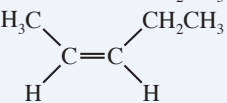
7-8A Puntos de ebullición y densidades

Propiedades físicas de los alquenos

La mayoría de las propiedades físicas de los alquenos son parecidas a las de los alcanos. Por ejemplo, los puntos de ebullición del but-1-eno, *cis*-but-2-eno, *trans*-but-2-eno y *n*-butano se acercan a los 0 °C. Al igual que los alcanos, los alquenos tienen densidades de aproximadamente 0.6 o 0.7 g/cm³. Los puntos de ebullición y las densidades de algunos alquenos representativos aparecen en la tabla 7-2. Esta tabla muestra que los puntos de ebullición de los alquenos aumentan ligeramente con la masa molecular. Al igual que en los alcanos, una mayor ramificación implica una mayor volatilidad y puntos de ebullición más bajos. Por ejemplo, el 2-metilpropeno (isobu-

TABLA 7-2

Propiedades físicas de algunos alquenos representativos

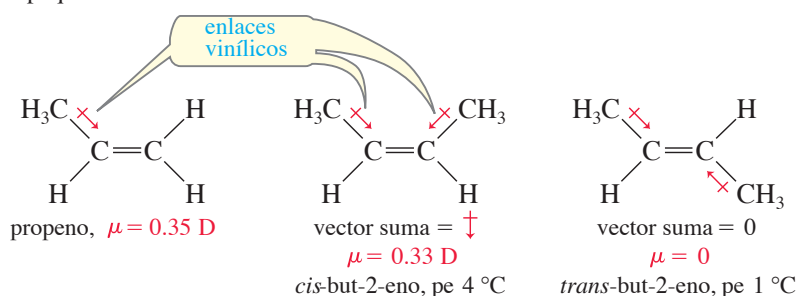
Nombre	Estructura	Carbonos	Punto de ebullición (°C)	Densidad (g/cm ³)
eteno (etileno)	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	2	-104	
propeno (propileno)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	3	-47	0.52
2-metilpropeno (isobutileno)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	4	-7	0.59
but-1-eno	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	4	-6	0.59
<i>trans</i> -but-2-eno		4	1	0.60
<i>cis</i> -but-2-eno		4	4	0.62
3-metilbut-1-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	5	25	0.65
pent-1-eno	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	5	30	0.64
<i>trans</i> -pent-2-eno		5	36	0.65
<i>cis</i> -pent-2-eno		5	37	0.66
2-metilbut-2-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$	5	39	0.66
hex-1-eno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}_2$	6	64	0.68
2,3-dimetilbut-2-eno	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	6	73	0.71
hept-1-eno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}_2$	7	93	0.70
oct-1-eno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}_2$	8	122	0.72
non-1-eno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-\text{CH}=\text{CH}_2$	9	146	0.73
dec-1-eno	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}_2$	10	171	0.74

tileno) tiene un punto de ebullición de -7°C , el cual es menor que el punto de ebullición de cualquiera de los butenos no ramificados.

7-8B Polaridad

Como los alcanos, los alquenos son relativamente no polares. Son insolubles en agua, pero solubles en disolventes no polares como el hexano, gasolina, disolventes halogenados y éteres. Sin embargo, los alquenos tienden a ser ligeramente más polares que los alcanos por dos razones: entre más débilmente retienen a los electrones del enlace pi, son más polarizables (contribuyendo a un momento dipolar instantáneo), y los enlaces vinílicos tienden a ser un poco polares (contribuyendo a un momento dipolar permanente).

Los grupos alquilo son, en cierta medida, donadores de densidad electrónica frente a un enlace doble, lo que ayuda a estabilizarlo. Esta donación polariza ligeramente al enlace vinílico con una pequeña carga parcial positiva sobre el grupo alquilo y una pequeña carga negativa sobre el átomo de carbono que tiene el enlace doble. Por ejemplo, el propeno tiene un momento dipolar pequeño de 0.35 D.

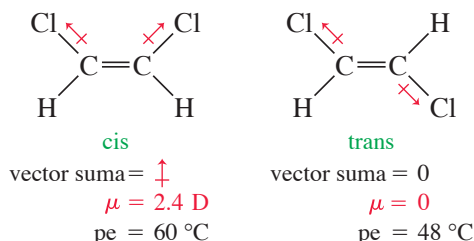


En un alqueno *cis*-disustituido, el vector suma de los dos momentos dipolares es perpendicular al enlace doble. En un alqueno *trans*-disustituido, los dos momentos dipolares tienden

a cancelarse. Si un alqueno es simétricamente disustituido *trans*, el momento dipolar es cero. Por ejemplo, el *cis*-but-2-eno tiene un momento dipolar diferente de cero, pero el *trans*-but-2-eno no tiene un momento dipolar mensurable.

Los compuestos con momento dipolar permanente participan en atracciones dipolo-dipolo, mientras que aquellos sin momento dipolar permanente sólo participan en atracciones de tipo van der Waals. El *cis*-but-2-eno y el *trans*-but-2-eno presentan atracciones de van der Waals similares, pero sólo el isómero *cis* tiene atracciones dipolo-dipolo. Debido a que tiene más atracciones intermoleculares, el *cis*-but-2-eno debe calentarse a una temperatura ligeramente mayor (4 contra 1 °C) antes de que comience a hervir.

El efecto de la polaridad de enlace es todavía más evidente en los 1,2-dicloroetenos, por sus enlaces extremadamente polares carbono-cloro. El isómero *cis* tiene un gran momento dipolar (2.4 D), lo que hace que su punto de ebullición sea de 12 °C más que el del isómero *trans*, quien tiene un momento dipolar de cero.



PROBLEMA 7-12

Para cada par de compuestos, prediga cuál tiene un punto de ebullición más elevado. ¿Cuáles compuestos tienen momentos dipolares de cero?

- cis*-1,2-dicloroeteno o *cis*-1,2-dibromoeteno
- cis*- o *trans*-2,3-diclorobut-2-eno
- ciclohexeno o 1,2-diclorociclohexeno

7-9

Síntesis de alquenos por eliminación de haluros de alquilo

La **deshidrohalogenación** es la eliminación de un hidrógeno y un halógeno de un haluro de alquilo para formar un alqueno. En las secciones 6-17 a 6-21 vimos cómo ocurre la deshidrohalogenación mediante los mecanismos E1 y E2. Por lo general, la eliminación de segundo orden (E2) es mejor para efectos de síntesis, ya que la E1 tiene más reacciones competidoras.

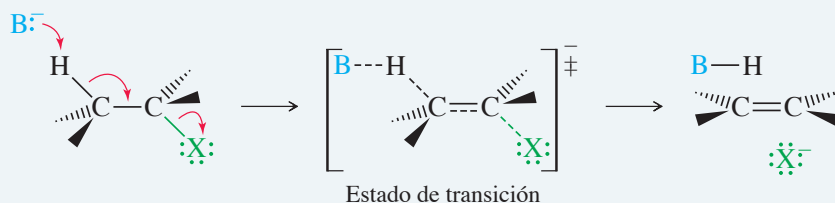
7-9A Deshidrohalogenación mediante el mecanismo E2

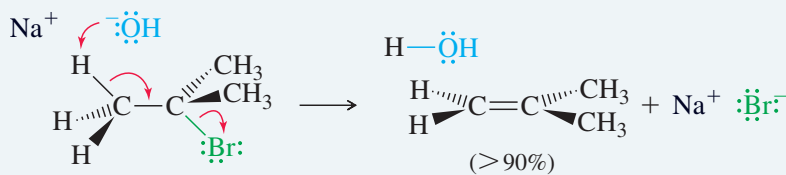
La eliminación de segundo orden es una reacción de síntesis confiable, en especial si el haluro de alquilo es un sustrato pobre para una reacción S_N2 . La deshidrohalogenación E2 ocurre en un paso, en el cual una base fuerte abstrae un protón de un átomo de carbono mientras el grupo saliente abandona el carbono adyacente.

MECANISMO 7-1

Deshidrohalogenación mediante el mecanismo E2

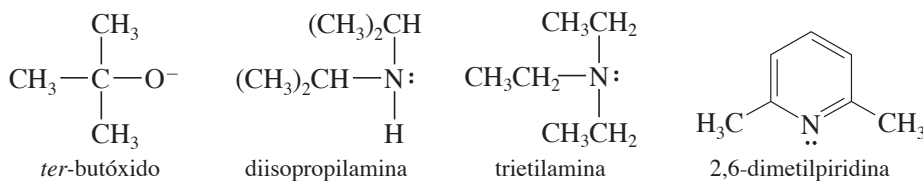
La eliminación E2 ocurre a través de una reacción concertada de un paso. Una base fuerte abstrae un protón de un carbono vecino al que tiene el halógeno. El grupo saliente (haluro) se elimina simultáneamente.



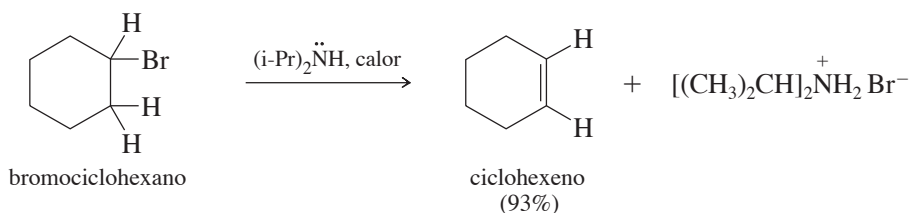
EJEMPLO: eliminación E2 de bromuro de *ter*-butilo con hidróxido de sodio.

La deshidrohalogenación E2 genera excelentes rendimientos con haluros de alquilo voluminosos secundarios y terciarios, como el bromuro de *ter*-butilo del ejemplo anterior. Una base fuerte fuerza una eliminación de segundo orden (E2), mediante la abstracción de un protón. Lo voluminoso de la molécula dificulta la sustitución de segundo orden ($\text{S}_{\text{N}}2$), y el resultado es un producto de eliminación relativamente puro. Los haluros terciarios son los mejores sustratos E2, ya que tienden a la eliminación y no pueden experimentar una sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$.

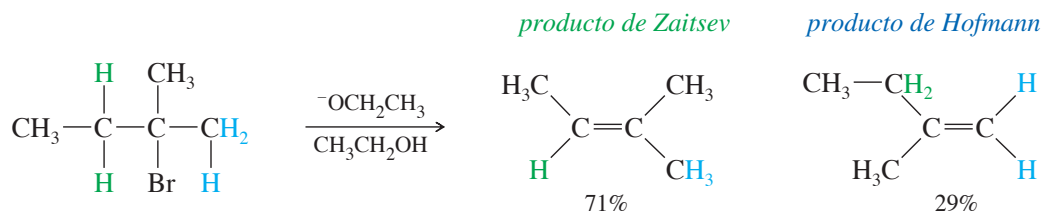
Uso de una base voluminosa Si el sustrato tiende a la sustitución, una base voluminosa puede minimizar la cantidad de sustitución. Los grupos alquilo grandes sobre una base voluminosa dificultan su acercamiento para que ataque un átomo de carbono (sustitución), aunque puede fácilmente abstraer un protón (eliminación). Algunas de las bases fuertes voluminosas que se utilizan comúnmente para la eliminación son el ion *ter*-butóxido, la diisopropilamina, la trietilamina y la 2,6-dimetilpiridina.

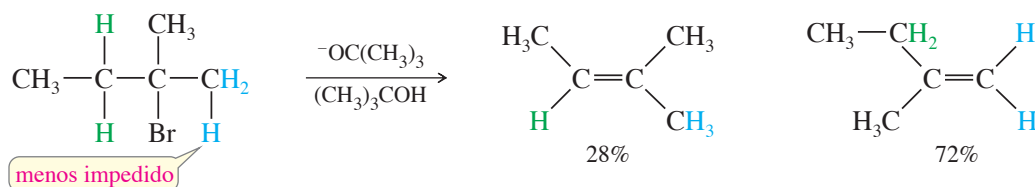


La deshidrohalogenación del bromociclohexano ilustra el uso de una base voluminosa para la eliminación. El bromociclohexano, un haluro de alquilo secundario, puede experimentar tanto sustitución como eliminación. Al utilizar una base voluminosa como la diisopropilamina, la eliminación (E2) se ve favorecida sobre la sustitución ($\text{S}_{\text{N}}2$). La diisopropilamina es demasiado voluminosa para ser un buen nucleófilo, pero actúa como una base fuerte para abstraer un protón.



Formación del producto de Hofmann Las bases voluminosas también pueden llevar a cabo deshidrohalogenaciones que no siguen la regla de Zaitsev. El impedimento estérico frecuentemente evita que una base voluminosa abraiga el protón que daría lugar al alqueno más sustituido. En estos casos, abstrae un protón menos impedido, en general el que da pie a la formación del producto menos sustituido, conocido como **producto de Hofmann**. Con el ion etóxido relativamente no impedido, la siguiente reacción genera principalmente el **producto de Zaitsev** pero con el voluminoso ion *ter*-butóxido genera principalmente el producto de Hofmann.





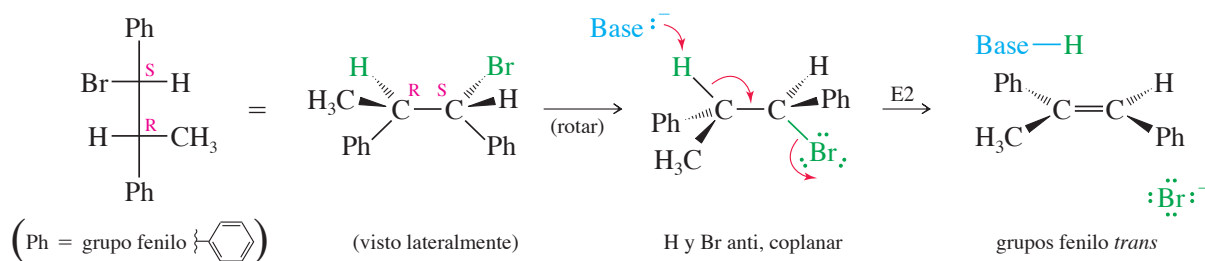
PROBLEMA 7-13

Para cada reacción, decida si es posible la sustitución, la eliminación o ambas, y prediga los productos que espera. Marque los productos principales.

- 1-bromo-1-metilciclohexano + NaOH en acetona
- 1-bromo-1-metilciclohexano + trietilamina (Et_3N)
- clorociclohexano + NaOCH_3 en CH_3OH
- clorociclohexano + $\text{NaOC(CH}_3)_3$ en $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$

7-9B Reacciones estereoespecíficas E2

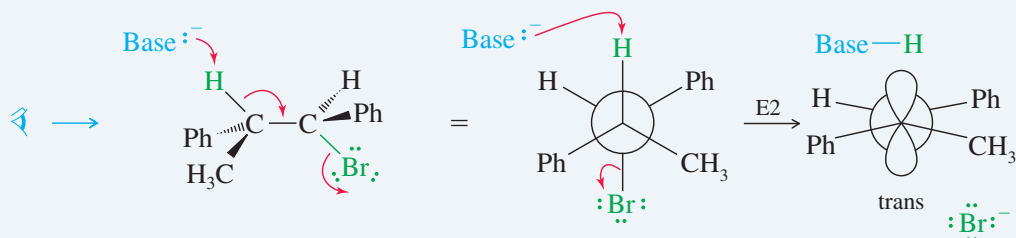
Al igual que la reacción $\text{S}_\text{N}2$ (sección 6-12), la E2 es **estereoespecífica**: estereoisómeros diferentes del reactivo generan estereoisómeros distintos del producto. La E2 es estereoespecífica porque en general pasa por un estado de transición anti y coplanar. Los productos son alquenos, y distintos diastereómeros de materias primas generan comúnmente distintos diastereómeros de alquenos. En el problema 6-38 se vio por qué la eliminación E2 de un diastereómero del 1-bromo-1,2-difenilpropano sólo generaba el isómero *trans* del producto alqueno.



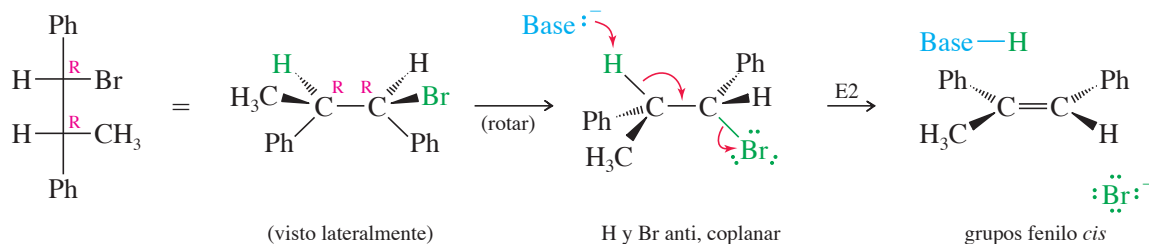
Si construimos un modelo y vemos esta reacción desde el extremo izquierdo de la molécula, es evidente el arreglo anti y coplanar del H y el Br.

MECANISMO 7-2 Estereoquímica de la reacción E2

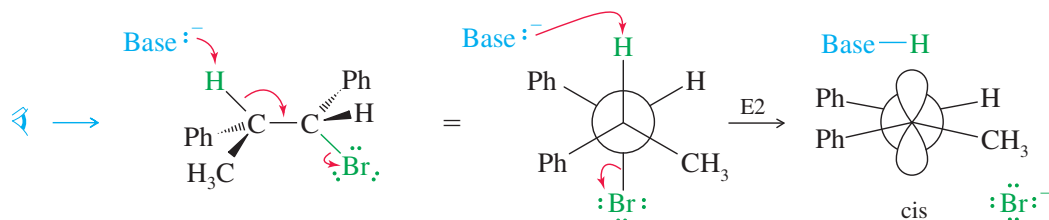
La mayoría de las reacciones pasan por un estado de transición anti-coplanar. Esta geometría es evidente si observamos la reacción desde el extremo del enlace carbono-carbono entre el hidrógeno y el grupo saliente. Vista desde la izquierda:



La siguiente reacción muestra cómo la eliminación anti-coplanar del otro diastereómero (*R,R*) sólo genera el isómero *cis* del producto. En efecto, los dos distintos diastereómeros del reactivo generan dos diastereómeros diferentes del producto: un resultado estereoespecífico.



Vista desde el extremo izquierdo de la molécula:

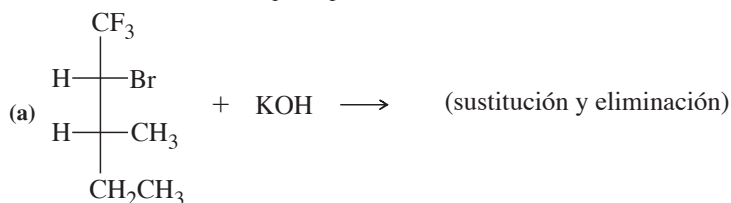


PROBLEMA 7-14

Muestre que el enantiómero (*S,S*) de este segundo diastereómero (*R,R*) del 1-bromo-1,2-difenilpropano también experimenta una eliminación E2 para generar el diastereómero *cis* del producto. (No esperamos que estos reactivos aquirales distingan entre enantiómeros).

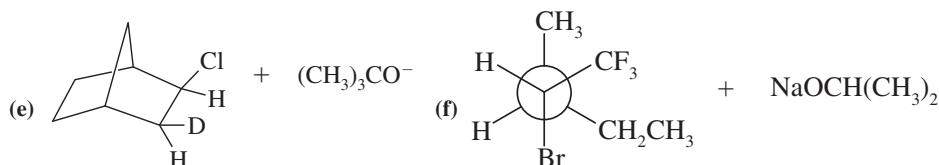
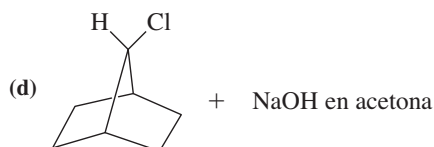
PROBLEMA 7-15

Construya modelos de los siguientes compuestos y prediga los productos que se formarán cuando reaccionen con las bases fuertes que se presentan.



(b) *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano + $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$:

(c) (*d,l*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano + $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$:

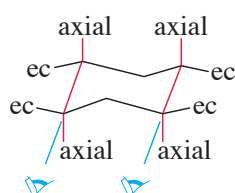


Consejo para resolver problemas

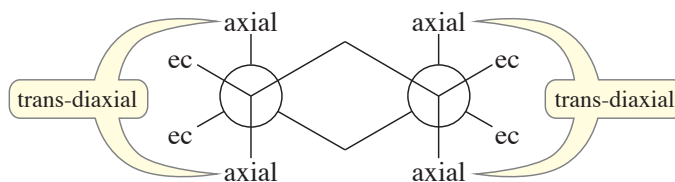
No intente memorizar la trayectoria de estas reacciones. Observe cada una y considere qué podría pasar. Utilice sus modelos para aquellas que involucran la estereoquímica.

7-9C Reacciones E2 en sistemas de ciclohexano

Casi todos los ciclohexanos son más estables en sus conformaciones de silla. En la silla, todos los enlaces carbono-carbono están alternados y cualesquier dos átomos de carbono adyacentes tienen enlaces axiales en una conformación anti-coplanar, perfectamente orientados para la reacción E2. (Como están dibujados en la siguiente figura, los enlaces axiales son verticales.) En dos átomos de carbono adyacentes cualesquiera, uno tiene su enlace axial apuntando hacia arriba y el otro tiene el suyo apuntando hacia abajo. Estos dos enlaces son *trans* entre sí, y nos referimos a sus geometrías como ***trans*-diaxial**.

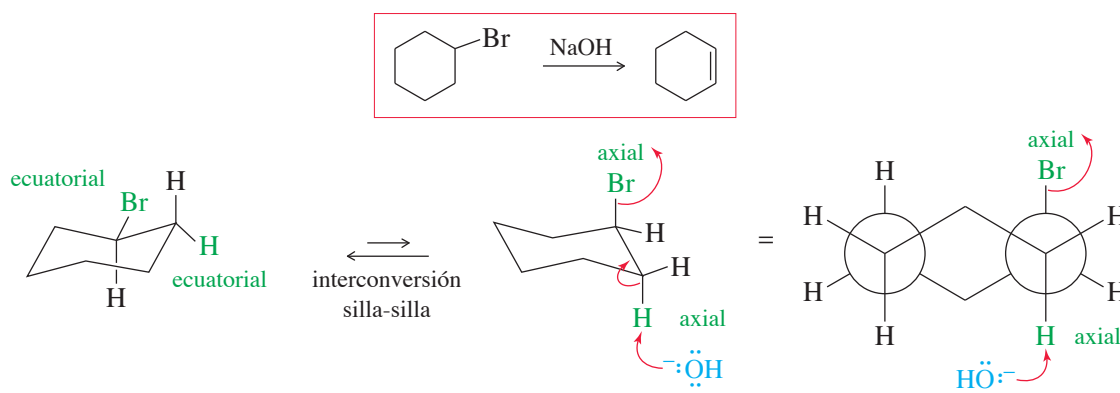


vista en perspectiva



proyección de Newman

Una eliminación E2 puede ocurrir en esta conformación de silla, sólo si el protón y el grupo saliente pueden lograr un arreglo *trans*-diaxial. La figura 7-9 muestra la deshidrohalogenación E2 del bromociclohexano. La molécula debe cambiar a la conformación de silla con el átomo de bromo axial, antes de que pueda ocurrir la eliminación.



■ FIGURA 7-9

Eliminaciones E2 sobre anillos de ciclohexano. La eliminación E2 del bromociclohexano requiere que tanto el protón como el grupo saliente sean *trans* y axiales.

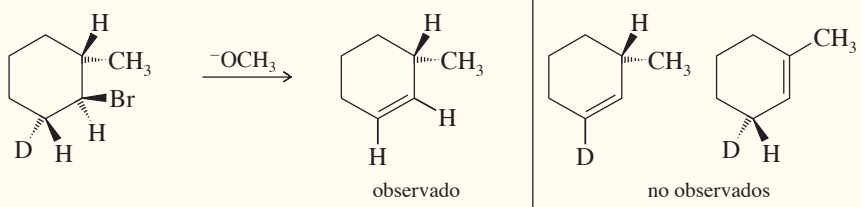
(Es recomendable que construya modelos de las estructuras correspondientes a los siguientes ejemplos y problemas, para que pueda avanzar más fácilmente).

Consejo para resolver problemas

En la conformación de silla de un anillo de ciclohexano, un arreglo *trans*-diaxial coloca los dos grupos anti y coplanares.

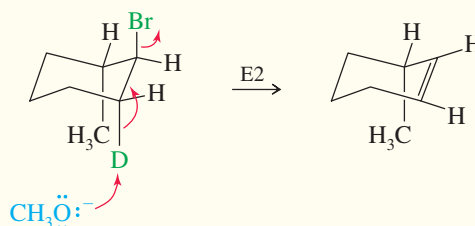
PROBLEMA RESUELTO 7-3

Explique por qué el siguiente 1-bromo-2-metilciclohexano deuterado experimenta una deshidrohalogenación mediante el mecanismo E2 para formar únicamente el producto indicado. Los otros dos alquenos no se observan.



SOLUCIÓN

En una eliminación E2, el átomo de hidrógeno y el grupo saliente deben tener una relación *trans*-diaxial. En este compuesto sólo un átomo de hidrógeno, el deuterio, es *trans* al átomo de bromo. Cuando el átomo de bromo es axial, el deuterio adyacente también es axial, lo que genera el arreglo *trans*-diaxial.



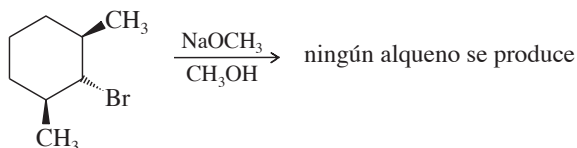
PROBLEMA 7-16

Prediga la eliminación de productos de las siguientes reacciones y maque los productos principales.

- (a) *cis*-1-bromo-2-metilciclohexano + NaOCH₃ en CH₃OH
 (b) *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano + NaOCH₃ en CH₃OH

PROBLEMA 7-17

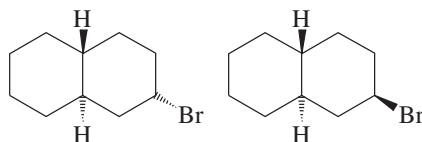
Cuando el siguiente estereoisómero del 2-bromo-1,3-dimetilciclohexano se hace reaccionar con metóxido de sodio, no se observa reacción E2 alguna. Explique por qué este compuesto no puede experimentar la reacción E2 en la conformación de silla.


Consejo para resolver problemas

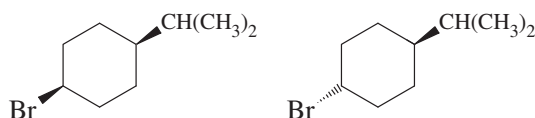
Busque un hidrógeno que sea *trans* al grupo saliente; luego vea si el hidrógeno y el grupo saliente pueden volverse diaxiales.

PROBLEMA 7-18

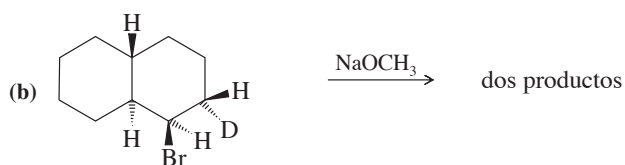
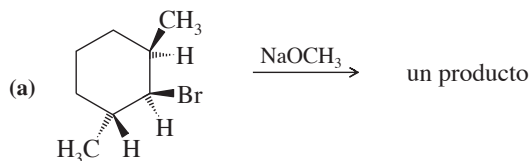
- (a) A continuación aparecen dos estereoisómeros de la bromodecalina. Aunque la diferencia entre estos estereoisómeros puede parecer trivial, uno de los isómeros experimenta una eliminación con KOH de manera más rápida que el otro. Prediga los productos de estas eliminaciones y explique la gran diferencia en cuanto a la facilidad de eliminación.



- (b) Prediga cuál de los siguientes compuestos experimentará de manera más rápida una eliminación con KOH y explique por qué. Prediga el producto principal que se formará.

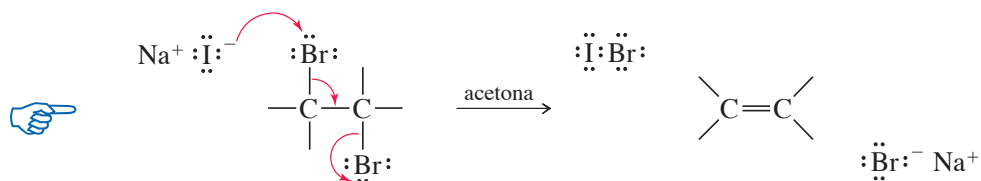
**PROBLEMA 7-19**

Escriba los productos de eliminación E2 esperados para cada reacción. (*Pista*: ¡utilice modelos!).



7-9D Desbromación de los dibromuros vecinales

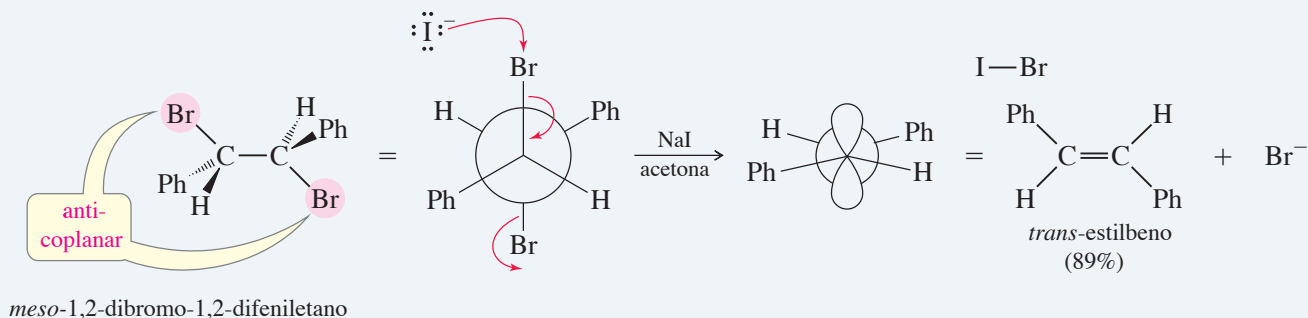
Los dibromuros vecinales (dos bromos en átomos de carbono adyacentes) son convertidos en alquenos mediante la reducción con el ion yoduro en acetona. En raras ocasiones esta **desbromación** es una reacción de síntesis importante, ya que el origen más probable de un dibromuro vecinal es a partir de la bromación de un alqueno (sección 8-10). Explicaremos esta reacción junto con la deshidrohalogenación porque los mecanismos son parecidos.



La desbromación es formalmente una reducción, ya que es eliminada una molécula de Br₂ (un agente oxidante). La reacción con yoduro ocurre a través del mecanismo E2, con las mismas restricciones geométricas que la deshidrohalogenación E2. La eliminación ocurre por lo general a través de un arreglo anti-coplanar, como muestra el mecanismo 7-3. La acetona funciona como un disolvente adecuado que disuelve la mayoría de los haluros de alquilo y al yoduro de sodio.

MECANISMO 7-3 Desbromación de un dibromuro vecinal

La desbromación ocurre mediante un mecanismo estereoespecífico concertado. El ion yoduro remueve un átomo de bromo y el otro sale como ion bromuro.



Utilice sus modelos para mostrar que en este ejemplo sólo se forma el isómero *trans* del estilbena mediante eliminación a través del estado de transición anti-coplanar.

PROBLEMA 7-20

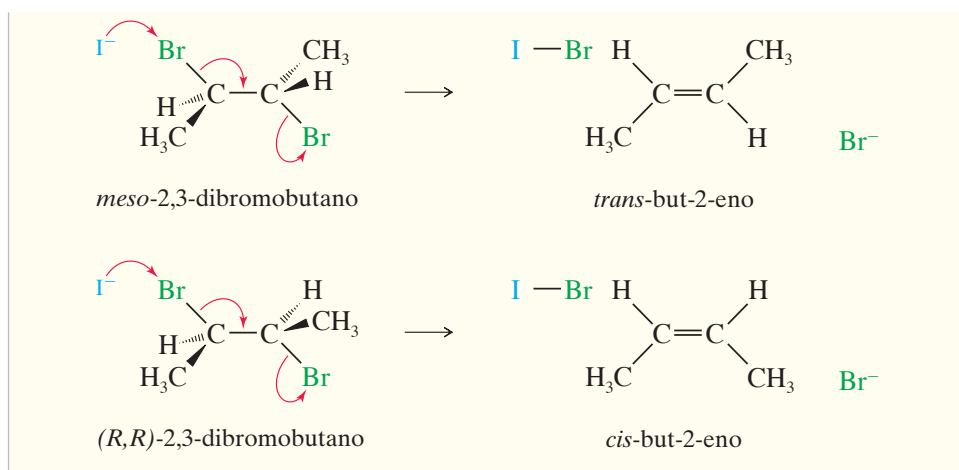
El ejemplo anterior muestra que el *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano reacciona con el ion yoduro para producir el *trans*-estilbena. Muestre cómo el otro diastereómero de la materia prima genera un estereoisómero diferente del producto.

PROBLEMA RESUELTO 7-4

Demuestre que la deshalogenación del 2,3-dibromobutano mediante el ion yoduro es estereoespecífica, mostrando que los dos diastereómeros de la materia prima generan diastereómeros distintos del producto.

SOLUCIÓN

Si rotamos el *meso*-2,3-dibromobutano hacia una conformación donde los átomos de bromo sean anti y coplanares, vemos que el producto será *trans*-but-2-eno. Una conformación similar de cualquier enantiómero del diastereómero ($\pm$) muestra que el producto será *cis*-but-2-eno. (*Pista*: sus modelos serán útiles).

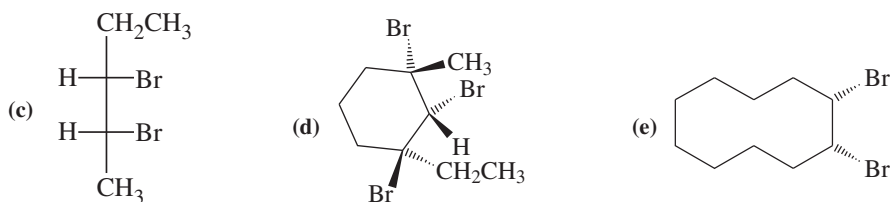
**PROBLEMA 7-21**

El problema resuelto 7-4 nos mostró que la desbromación del *(R,R)*-2,3-dibromobutano genera *cis*-but-2-eno. Dibuje la misma reacción utilizando el enantiómero *(S,S)* y muestre que éste genera el mismo diastereómero del producto.

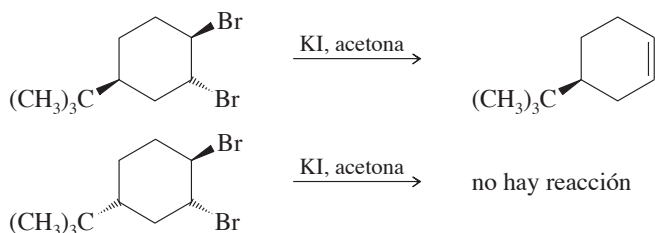
PROBLEMA 7-22

Prediga los productos de eliminación que se forman por la desbromación de los siguientes compuestos con ion yoduro en acetona. Incluya la estereoquímica y dé un nombre correcto a cada producto.

- (a) *trans*-1,2-dibromociclohexano
 (b) (3*R*,4*R*)-3,4-dibromoheptano

**PROBLEMA 7-23**

Los siguientes compuestos muestran diferente rapidez de desbromación. Uno reacciona de manera muy rápida y el otro parece no reaccionar en absoluto. Explique esta sorprendente diferencia en la rapidez de las reacciones.

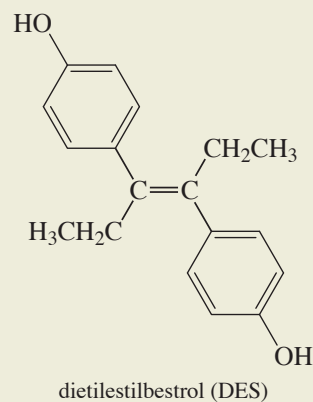
**7-9E Deshidrohalogenación mediante el mecanismo E1**

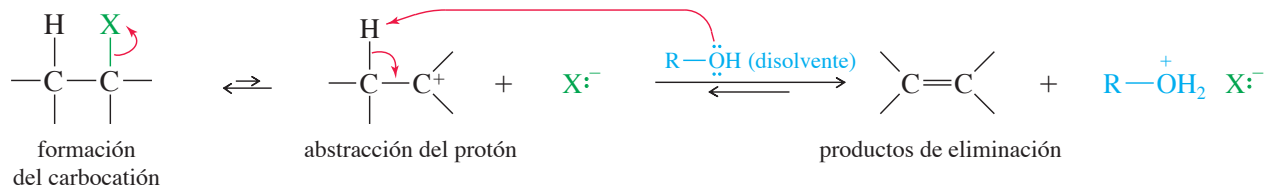
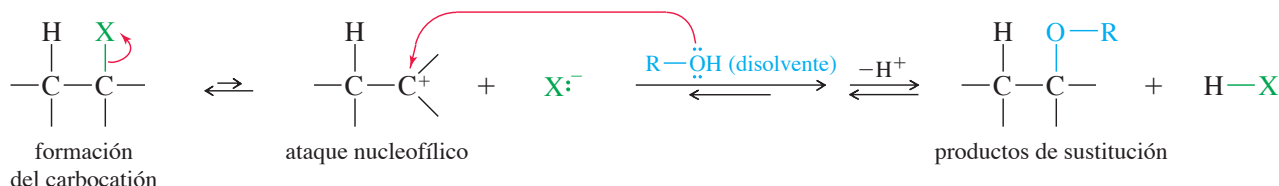
La deshidrohalogenación de primer orden generalmente ocurre en un buen disolvente ionizante (como un alcohol o agua), sin un nucleófilo o base fuerte que obligue a una cinética de segundo orden. El sustrato generalmente es un haluro de alquilo secundario o terciario. La eliminación de primer orden necesita la ionización para que se forme un carbocatión, el cual pierde un protón con una base débil (por lo general el disolvente). La deshidrohalogenación E1 por lo regular está acompañada por una sustitución $\text{S}_{\text{N}}1$, ya que el disolvente nucleofílico también puede atacar directamente al carbocatión para formar el producto de sustitución.

Consejo para resolver problemas

Haga un modelo de cada compuesto y colóquelo en la conformación en la que los grupos a eliminar sean anti y coplanares. Las posiciones de los otros grupos serán parecidas a sus posiciones en el producto alqueno.

En alguna época, un derivado del *trans*-estilbeno conocido como dietilstilbestrol o DES, fue utilizado por mujeres embarazadas para evitar los abortos. El uso del DES fue suspendido debido a que estudios demostraron que el DES aumenta el riesgo de que las hijas de mujeres que lo ingirieron desarrollaran cáncer en el cuello uterino.

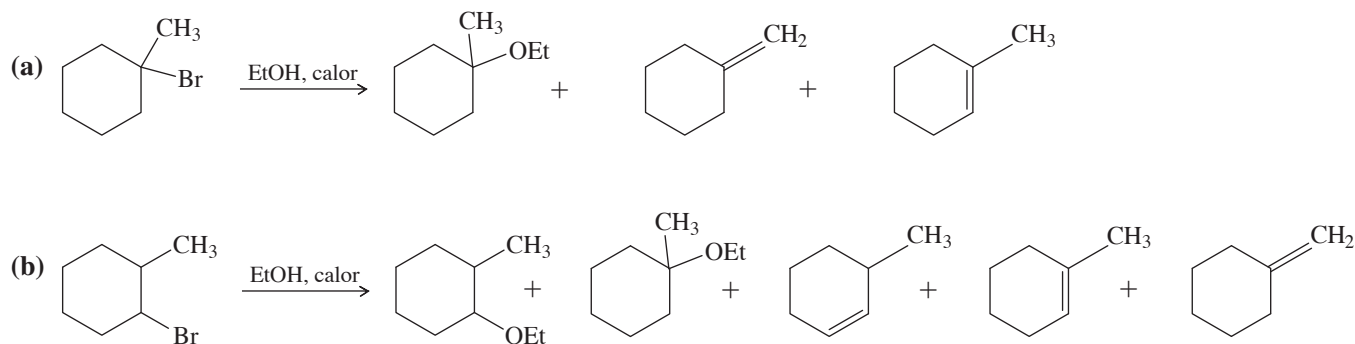


Eliminación mediante el mecanismo E1*Acompañada por la sustitución S_N1*

Como todas las reacciones que involucran carbocationes intermedios, las deshidrohalogenaciones E1 tienden al reordenamiento, como muestra el problema 7-24.

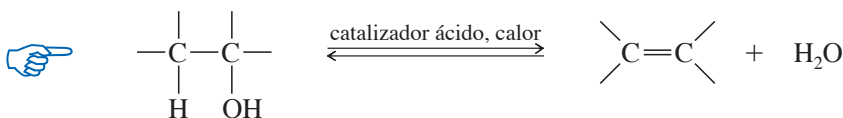
PROBLEMA 7-24

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

**7-10**

La **deshidratación** de alcoholes es un método común para preparar alquenos. La palabra *deshidratación* significa literalmente “eliminación de agua”.

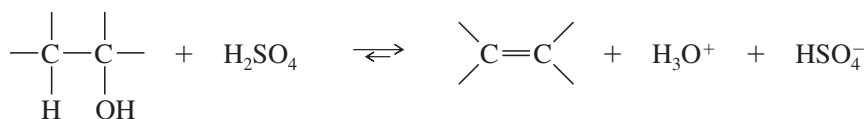
Síntesis de alquenos por deshidratación de alcoholes



La deshidratación es reversible y, en la mayoría de los casos, la constante de equilibrio no es grande. De hecho, la reacción inversa (hidratación) es un método para convertir alquenos en alcoholes (vea la sección 8-4). La deshidratación puede forzarse para completarse eliminando los

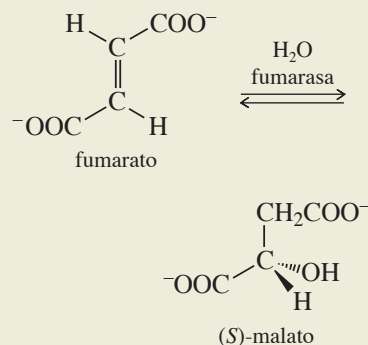
productos de la mezcla de reacción cuando éstos se forman. El alqueno hierve a una temperatura menor que el alcohol, ya que éste tiene enlaces por puente de hidrógeno. Una destilación cuidadosamente controlada separa al alqueno y deja al alcohol en la mezcla de reacción.

Con frecuencia se utiliza ácido sulfúrico y ácido fosfórico concentrados como reactivos para la deshidratación, ya que estos ácidos actúan tanto como catalizadores ácidos como agentes deshidratantes. La hidratación de estos ácidos es muy exotérmica. La reacción completa (utilizando ácido sulfúrico) es



El mecanismo de la deshidratación se parece al mecanismo E1 que estudiamos en el capítulo 6 (Mecanismo 6-8, página 255). El grupo hidroxilo del alcohol es un mal grupo saliente (^-OH), pero la protonación mediante el catalizador ácido lo convierte en un buen grupo saliente (H_2O). En el segundo paso, la pérdida de agua a partir del alcohol protonado genera un carbocatión. Éste es un ácido muy fuerte: cualquier base débil como el H_2O o HSO_4^- puede abstraer el protón en el último paso para generar el alqueno.

La hidratación y deshidratación de reacciones son comunes en los procesos biológicos. La enzima fumarasa cataliza la adición reversible de agua con el enlace doble del fumarato para formar malato. A diferencia de las condiciones severas utilizadas en la reacción química, la reacción enzimática ocurre en un pH neutro y a 37 °C.

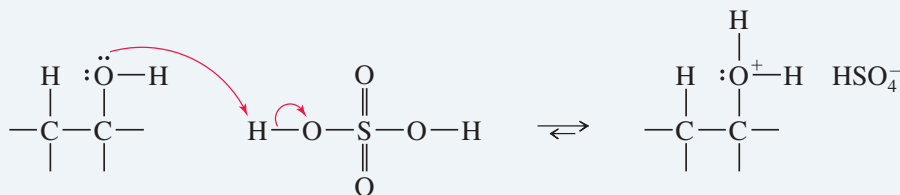


MECANISMO CLAVE 7-4

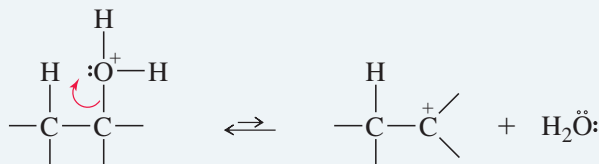
Deshidratación de un alcohol catalizada con un ácido

La deshidratación de alcoholes involucra la eliminación E1 del alcohol protonado.

Paso 1: protonación del grupo hidroxilo (equilibrio rápido).



Paso 2: ionización para formar un carbocatión (lenta; limitante de la rapidez).

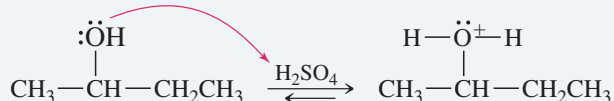


Paso 3: desprotonación para generar el alqueno (rápida).



EJEMPLO: deshidratación de butan-2-ol catalizada con un ácido

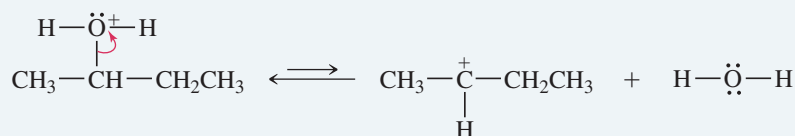
Paso 1: protonación del grupo hidroxilo (equilibrio rápido).



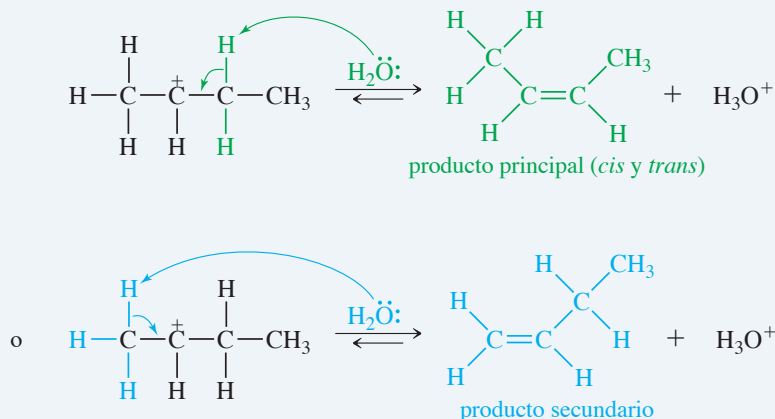
Consejo para resolver problemas

En mecanismos catalizados por ácidos, el primer paso es generalmente una adición de H^+ , y con frecuencia el último es la pérdida de H^+ .

Paso 2: ionización para formar un carbocatión (lenta; limitante de la rapidez).



Paso 3: desprotonación para generar el alqueno (rápida).



Como otras reacciones E1, la deshidratación de alcoholes sigue un orden de reactividad que refleja la estabilidad del carbocatión: los alcoholes 3° reaccionan de una manera más rápida que los alcoholes 2°, y los 1° son los menos reactivos. Los reordenamientos de los carbocationes intermediarios son comunes durante la deshidratación de alcoholes. En la mayoría de los casos se aplica la regla de Zaitsev: el producto principal en general es aquel que tiene el enlace doble más sustituido.

Consejo

para resolver
problemas

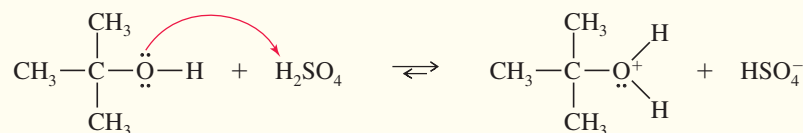
La deshidratación de alcoholes ocurre a través de la eliminación E1 del alcohol protonado. La reactividad es: 3° > 2° >> 1°. Los reordenamientos son comunes.

PROBLEMA RESUELTO 7-5

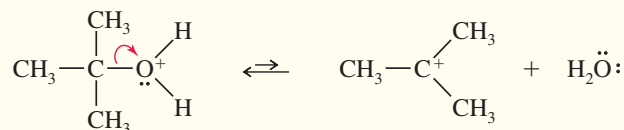
Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol *ter*-butilico catalizada con ácido sulfúrico.

SOLUCIÓN

El primer paso es la protonación del grupo hidroxilo, el cual se convierte en un buen grupo saliente.



El segundo paso es la ionización del alcohol protonado para generar un carbocatión.

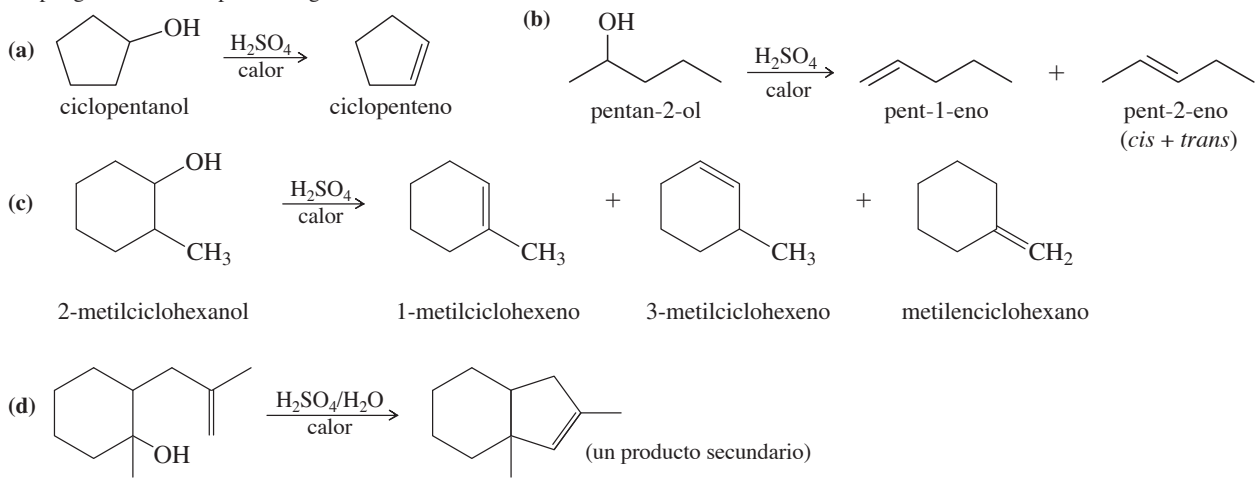


La abstracción de un protón de un carbono vecino completa el mecanismo.



PROBLEMA 7-25

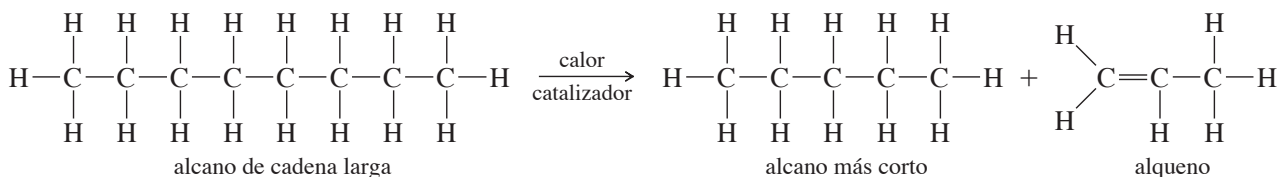
Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

**7-11A** Craqueo catalítico de los alcanos

La forma más económica de producir alquenos a gran escala es mediante el **craqueo catalítico** del petróleo: calentamiento de una mezcla de alcanos en presencia de un catalizador (por lo general de aluminosilicatos). Los alquenos se forman por medio de la fragmentación de enlaces para generar un alqueno y un alcano más corto.

7-11

Síntesis de alquenos mediante métodos industriales a altas temperaturas

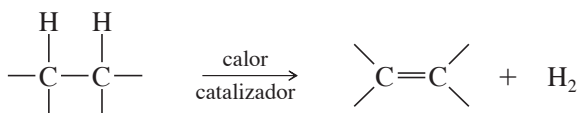


El craqueo se utiliza principalmente para producir alquenos pequeños, de hasta seis átomos de carbono. Su valor depende de tener un mercado para los diferentes alquenos y alcanos producidos. La masa molecular promedio y las cantidades relativas de alcanos y alquenos pueden controlarse variando la temperatura, el catalizador y la concentración de hidrógeno en el proceso de craqueo. Una destilación cuidadosa en una columna grande separa la mezcla en sus componentes puros, los cuales quedan listos para empacarse y venderse.

Como los productos siempre son mezclas, el craqueo catalítico es inadecuado para sintetizar alquenos en el laboratorio. Existen métodos mejores para sintetizar alquenos relativamente puros a partir de una variedad de otros grupos funcionales. En las secciones 7-9, 7-10, y en otras posteriores que aparecen en el resumen de la página 314, explicamos varios de estos métodos.

7-11B Deshidrogenación de alcanos

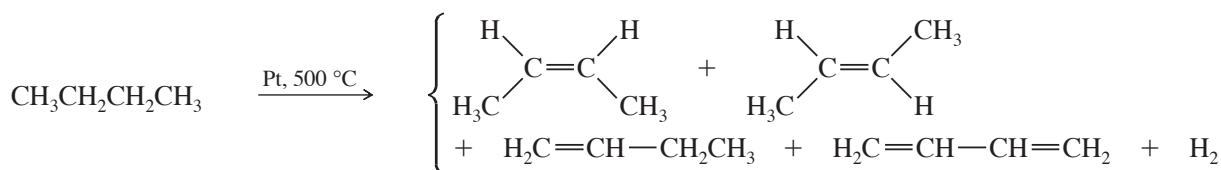
La **deshidrogenación** es la eliminación de H_2 de una molécula, precisamente lo inverso a la hidrogenación. La deshidrogenación de un alcano produce un alqueno. Esta reacción tiene un cambio de entalpía desfavorable, pero uno de entropía favorable.



$$\Delta H^\circ = +80 \text{ a } +120 \text{ kJ/mol } (+20 \text{ a } +30 \text{ kcal/mol}) \quad \Delta S^\circ = +125 \text{ J/kelvin-mol}$$



Esta planta en Tokuyama, Japón, pasa rápidamente etano sobre un catalizador caliente. Los productos son etileno e hidrógeno.



La hidrogenación de alquenos (sección 7-7) es exotérmica, con valores de ΔH° de entre -80 y -120 kJ/mol (-20 a -30 kcal/mol). Por lo tanto, la deshidrogenación es endotérmica y tiene un valor desfavorable (positivo) de ΔH° . Sin embargo, el cambio de entropía para la deshidrogenación es muy favorable ($\Delta S^\circ = +120$ J/kelvin-mol), debido a que una molécula del alcano se convierte en dos moléculas (el alqueno e hidrógeno), y dos moléculas son más desordenadas que una.

La constante de equilibrio para el equilibrio hidrogenación-deshidrogenación depende del cambio en la energía libre, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. A temperatura ambiente, el término entalpía predomina y se favorece la hidrogenación. Sin embargo, al elevar la temperatura el término de entropía ($-T\Delta S$) se vuelve más grande y al final domina la expresión. A una temperatura suficientemente elevada, la deshidrogenación se ve favorecida.

PROBLEMA 7-26

La deshidrogenación de butano que resulta en *trans*-but-2-eno tiene un $\Delta H^\circ = +116$ kJ/mol ($+27.6$ kcal/mol) y un $\Delta S^\circ = +117$ J/kelvin-mol ($+28.0$ cal/kelvin-mol).

- Calcule el valor de ΔG° para la deshidrogenación a temperatura ambiente (25°C o 298 K). ¿La deshidrogenación se ve favorecida o desfavorecida?
- Calcule el valor de ΔG para la deshidrogenación a 1000°C , asumiendo que ΔS y ΔH son constantes. ¿La deshidrogenación se ve favorecida o desfavorecida?

De muchas formas la deshidrogenación se parece al craqueo catalítico. En ambos casos un catalizador disminuye la energía de activación, y ambas reacciones utilizan altas temperaturas para aumentar un término de entropía favorable ($-T\Delta S$) y para superar un término de entalpía desfavorable (ΔH). Por desgracia, la deshidrogenación y el craqueo catalítico también comparten la tendencia a producir mezclas de productos, y ninguna de las reacciones es adecuada para sintetizar alquenos en el laboratorio.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

Hasta el momento hemos visto ejemplos de tres clases importantes de mecanismos de reacción:

- Aquellos que involucran bases fuertes y nucleófilos fuertes.
- Aquellos que involucran ácidos fuertes y electrófilos fuertes.
- Aquellos que involucran radicales libres.

Muchos estudiantes tienen problemas para proponer mecanismos, sin embargo, podemos utilizar algunos principios generales para abordar este proceso y dividirlo en una serie de pasos lógicos. Si utilizamos un método sistemático, podemos terminar con un mecanismo que al menos sea posible y que explique los productos, sin necesidad de pasos inusuales. El apéndice 4 contiene métodos más completos para abordar problemas de mecanismos.

Primero, clasifique la reacción

Antes de que proponga un mecanismo, debe determinar con qué tipo de reacción está tratando. Analice lo que sabe sobre los reactivos y las condiciones de la reacción:

Un radical libre iniciador como el cloro, bromo o un peróxido (con calor o luz) sugiere que es muy probable una reacción en cadena de radicales libres. En el capítulo 4 estudiamos detalladamente las reacciones de radicales libres.

Los ácidos o electrófilos fuertes (o un reactivo que puede disociarse para generar un electrófilo fuerte) sugieren mecanismos como la $\text{S}_\text{N}1$, $\text{E}1$, deshidratación de alcoholes, etcétera, que involucran carbocationes y otros intermediarios fuertemente ácidos.

Las bases o nucleófilos fuertes sugieren mecanismos como la $\text{S}_\text{N}2$ o $\text{E}2$, que involucran el ataque de la base o nucleófilo sobre un sustrato.

Principios generales para dibujar mecanismos

Una vez que ha decidido qué tipo de mecanismo es más probable (ácido, básico o de radicales libres), existen algunos principios generales que pueden guiarlo para proponer el mecanismo. En el capítulo 4 analizamos algunos principios para las reacciones por radicales libres. Ahora consideramos reacciones que involucran nucleófilos o electrófilos fuertes como intermediarios. En capítulos posteriores aplicaremos estos principios a mecanismos más complejos.

Siempre que comience a desarrollar un mecanismo, **dibuje todos los enlaces** y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo del mecanismo. Es probable que los átomos de carbono con tres enlaces sean intermediarios reactivos. Si intenta dibujar fórmulas condensadas o fórmulas de líneas y ángulos, es probable que coloque mal un átomo de hidrógeno y presente el átomo de carbono equivocado como un radical, catión o anión.

Sólo muestre un paso a la vez; jamás combine pasos, a menos que dos o más enlaces en realidad cambien de posición en un paso (como en la reacción E2). Por ejemplo, la protonación de un alcohol y la pérdida de agua para producir un carbocatión, debe mostrarse en dos pasos. No debe simplemente circular el hidroxilo y el protón para mostrar la pérdida de agua.

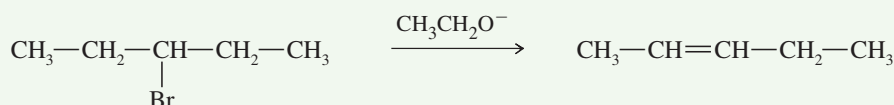
Utilice flechas curvas para representar el movimiento de los electrones en cada paso de la reacción. Este movimiento siempre va *del* nucleófilo (donador de electrones) hacia el electrófilo (aceptor de electrones). Por ejemplo, la protonación de un alcohol debe mostrar la flecha desde los electrones del oxígeno hidroxilo hasta el protón, jamás del protón hacia el grupo hidroxilo. *No* utilice flechas curvas para intentar “señalar” hacia dónde va el protón (u otro reactivo).

Reacciones que involucran nucleófilos fuertes

Cuando están presentes bases o nucleófilos fuertes, esperamos ver intermediarios que también sean bases fuertes y nucleófilos fuertes; los intermediarios aniónicos son comunes. Los ácidos y electrófilos en una reacción como ésta generalmente son débiles. Evite dibujar carbocationes, H_3O^+ y otros ácidos fuertes; es poco probable que coexistan con bases y nucleófilos fuertes.

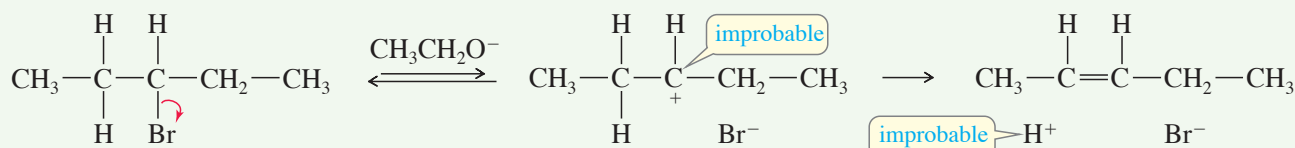
Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en alcóxidos, carbaniones u otros nucleófilos fuertes mediante la desprotonación o reacción con un nucleófilo fuerte. Luego el carbanión u otro nucleófilo fuerte reacciona con un electrófilo débil como el grupo carbonilo o un haluro de alquilo.

Por ejemplo, considere el mecanismo para la deshidrohalogenación del 3-bromopentano.



Alguien que no ha leído el capítulo 6 o estas pautas para clasificar mecanismos, podría proponer una ionización seguida por la pérdida de un protón:

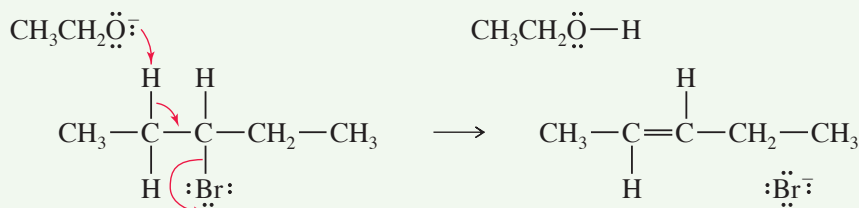
Mecanismo incorrecto



Este mecanismo violaría diversos principios generales para proponer mecanismos. Primero, en presencia de un ion etóxido (una base fuerte), tanto el carbocatión como el ion H^+ son improbables. Segundo, el mecanismo no explica por qué se necesita la base fuerte; la rapidez de ionización no se vería afectada por la presencia del ion etóxido. Además, el H^+ no se desprende simplemente (incluso en una reacción ácida), sino que debe ser removido por una base.

La presencia del ion etóxido (una base fuerte y un nucleófilo fuerte) en la reacción, sugiere que el mecanismo involucra sólo bases y nucleófilos fuertes y no intermediarios fuertemente ácidos. Como vimos en la sección 7-9A, la reacción ocurre mediante el mecanismo E2, un ejemplo de una reacción que involucra un nucleófilo fuerte. En esta reacción concertada, el ion etóxido remueve un protón mientras el par de electrones que queda forma un enlace pi y expulsa al ion bromuro.

Mecanismo correcto



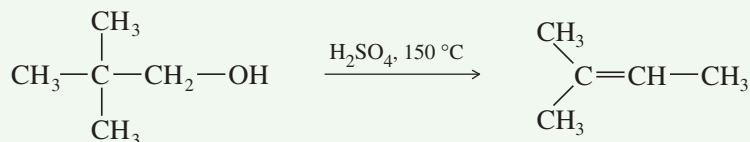
(Continúa)

Reacciones que involucran electrófilos fuertes

En presencia de ácidos o electrófilos fuertes, espere intermediarios que también sean ácidos y electrófilos fuertes. Los intermediarios catiónicos son comunes, pero evite dibujar cualquier especie con más de una carga +. Las bases y los nucleófilos en una reacción como ésta por lo general son débiles. Evite dibujar carbaniones, iones alcóxidos y otras bases fuertes. No es probable que coexistan con ácidos y electrófilos fuertes.

Con frecuencia los grupos funcionales se transforman en carbocationes u otros electrófilos fuertes mediante la protonación o la reacción con un electrófilo fuerte; luego el carbocatión u otro electrófilo fuerte reacciona con un nucleófilo débil, como un alqueno o el disolvente.

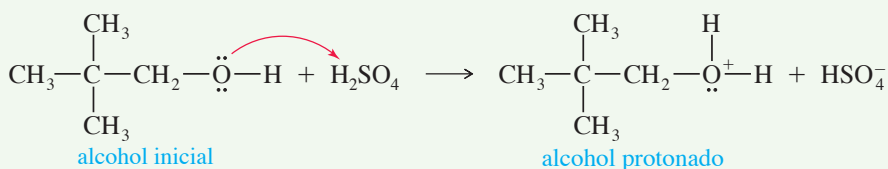
Por ejemplo, considere la deshidratación del 2,2-dimetilpropan-1-ol:



La presencia de ácido sulfúrico indica que la reacción es ácida y debe involucrar electrófilos fuertes. El esqueleto carbonado del producto es diferente al del reactivo. Bajo estas condiciones ácidas, la formación y reordenamiento de un carbocatión sería probable. El grupo hidroxilo es un mal grupo saliente; sin duda no puede ionizarse para generar un car-

bocatión y un $^- \text{OH}$ (y no esperamos ver una base fuerte como el $^- \text{OH}$ en esta reacción ácida). Sin embargo, el grupo hidroxilo es ligeramente básico y puede ser protonado en presencia de un ácido fuerte. El grupo OH protonado se vuelve un buen grupo saliente.

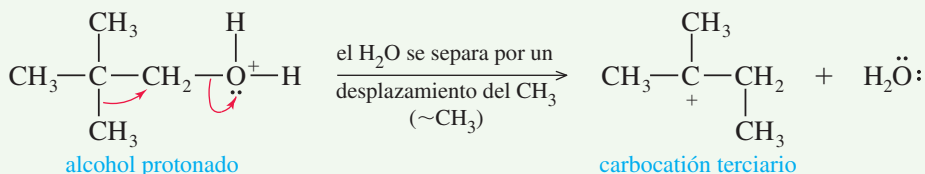
Paso 1: protonación del grupo hidroxilo



El grupo hidroxilo protonado $-\text{OH}_2^+$ es un buen grupo saliente. Una simple ionización para un carbocatión formaría un carbocatión primario; sin embargo, estos carbocationes son muy inestables. Entonces,

ocurre el desplazamiento del metilo mientras el agua se separa, por lo que jamás se forma un carbocatión primario; el resultado es un carbocatión terciario. (Si lo prefiere, puede considerar esto en dos pasos).

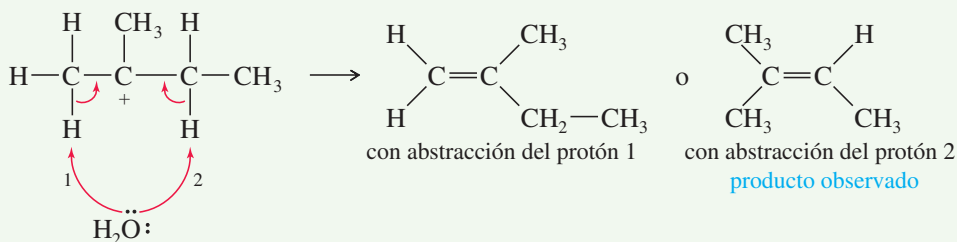
Paso 2: ionización con reordenamiento



El último paso es la pérdida de un protón con una base débil, como HSO_4^- o H_2O (pero *no* $^- \text{OH}$, la cual no es compatible con la disolución ácida). Cualquiera de los dos tipos de protones, marcados

como 1 y 2 en la siguiente figura, puede perderse para generar alquenos. La pérdida del protón 2 genera el producto requerido.

Paso 3: abstracción de un protón para formar el producto requerido



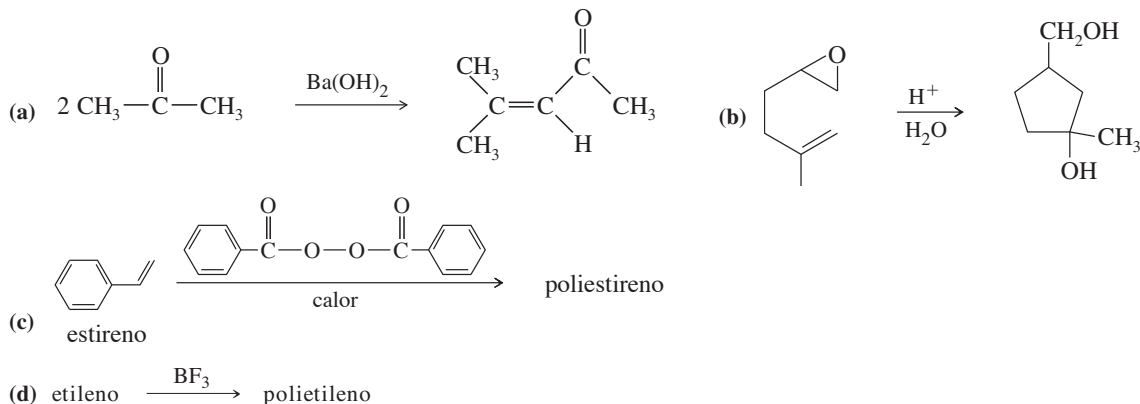
Como la abstracción del protón 2 genera el producto más sustituido, y por lo tanto el más estable, la regla de Zaitsev predice que éste será el producto principal. Sin embargo, observe que en otros problemas

se le puede pedir que proponga mecanismos que expliquen compuestos inusuales que sólo son productos secundarios.

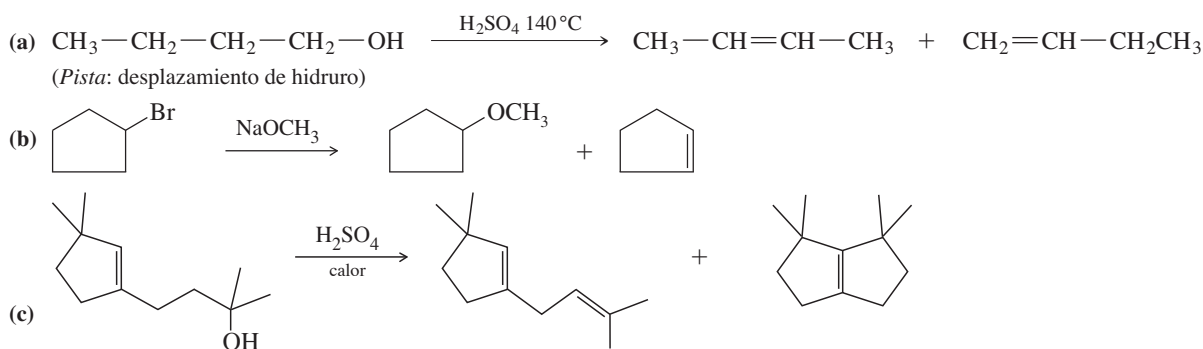
PROBLEMA 7-27

Para que practique cómo reconocer mecanismos, clasifique cada reacción de acuerdo con el tipo de mecanismo que espera:

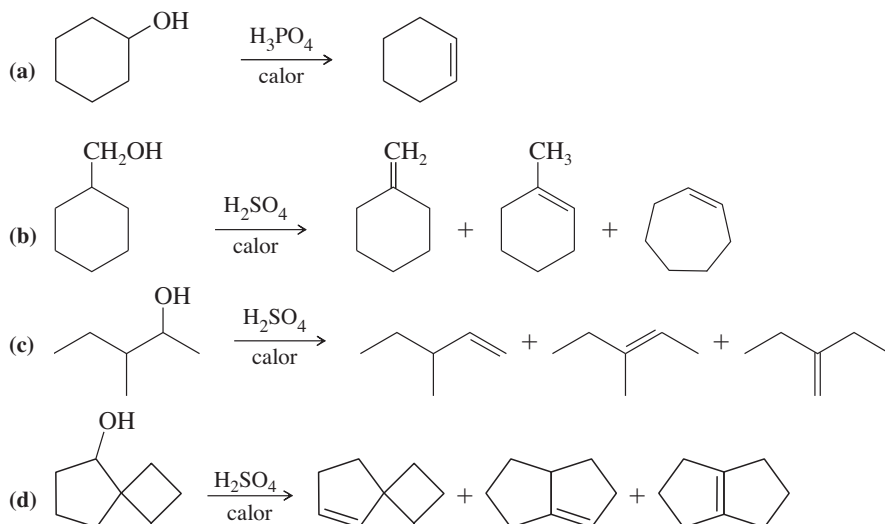
1. Reacción en cadena por radicales libres.
2. Reacción que involucra bases fuertes y nucleófilos fuertes.
3. Reacción que involucra ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

**PROBLEMA 7-28**

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones. Es posible que se formen productos adicionales, pero su mecanismo sólo necesita explicar los productos mostrados.

**PROBLEMA 7-29**

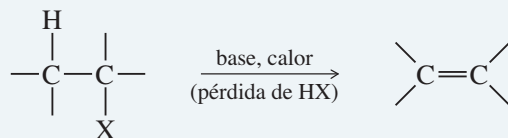
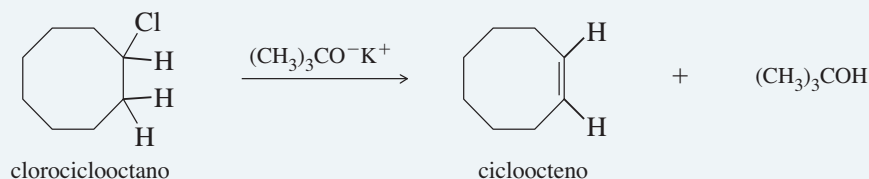
Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

**Consejo** para resolver problemas

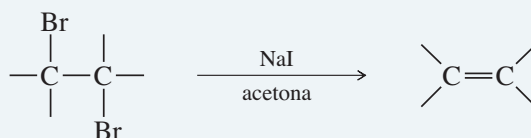
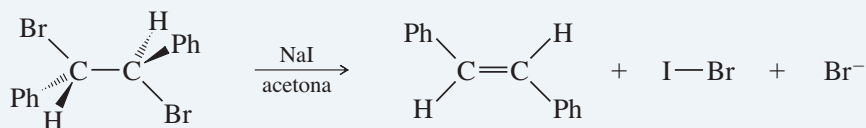
La deshidratación de alcoholes por lo regular ocurre a través de la eliminación E1 del alcohol protonado, con un carbocatión intermediario. Los reordenamientos son comunes.

RESUMEN Métodos para sintetizar alquenos

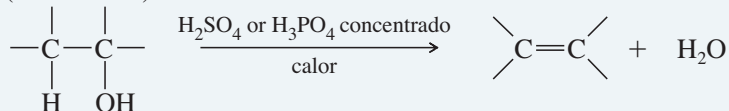
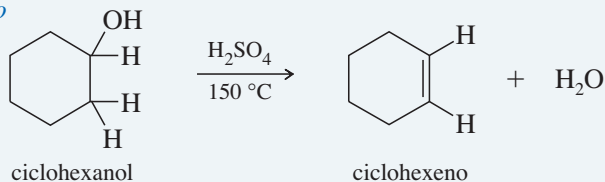
1. Deshidrohalogenación de haluros de alquilo (sección 7-9)

*Ejemplo*

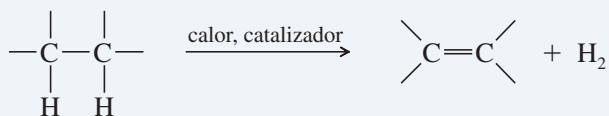
2. Deshalogenación de dibromuros vecinales (sección 7-9D)

*Ejemplo*

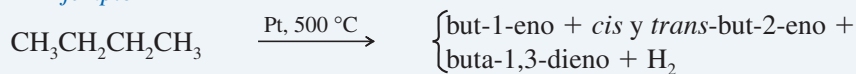
3. Deshidratación de alcoholes (sección 7-10)

*Ejemplo*

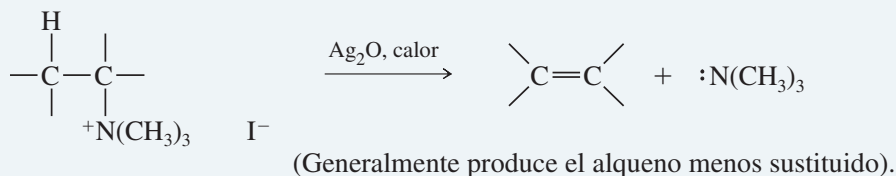
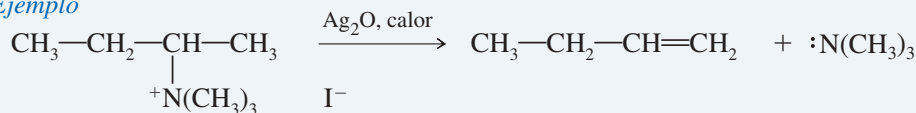
4. Deshidrohalogenación de alcanos (sección 7-11B)



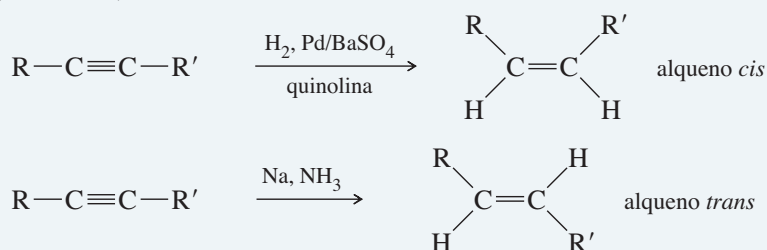
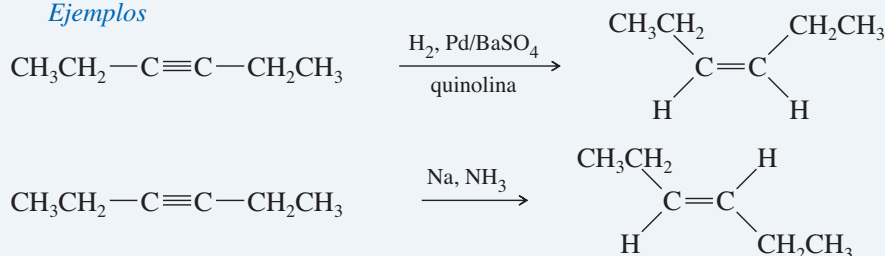
(Preparación industrial, útil sólo para alquenos pequeños; generalmente produce mezclas).

Ejemplo

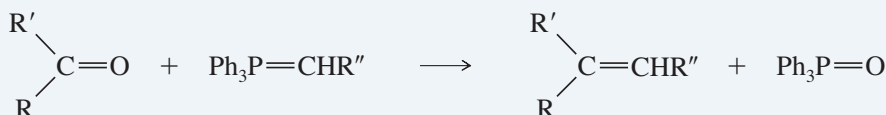
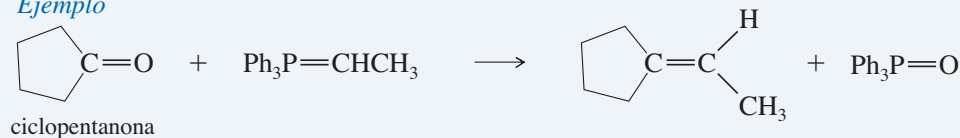
5. Eliminaciones de Hofmann y Cope (secciones 19-15 y 19-16)

*Ejemplo*

6. Reducción de alquinos (sección 9-9)

*Ejemplos*

7. Reacción de Wittig (sección 18-13)

*Ejemplo*

alqueno (olefina) Hidrocarburo con uno o más enlaces dobles carbono-carbono. (p. 281)

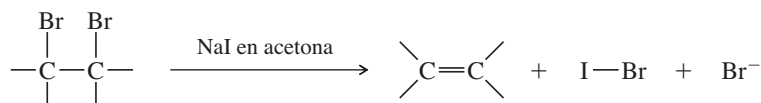
dieno: compuesto con dos enlaces dobles carbono-carbono. (p. 286)

trieno: compuesto con tres enlaces dobles carbono-carbono. (p. 286)

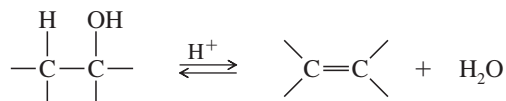
tetraeno: compuesto con cuatro enlaces dobles carbono-carbono. (p. 286)

craqueo catalítico El calentamiento de productos del petróleo en presencia de un catalizador (por lo general de un mineral aluminosilicato), ocasiona la fragmentación de enlaces para generar alquenos y alcanos de menor masa molecular. (p. 311)

deshalogenación Eliminación de un halógeno (X_2) de un compuesto. La deshalogenación es formalmente una reducción. Un ejemplo es la **desbromación**. (p. 305)



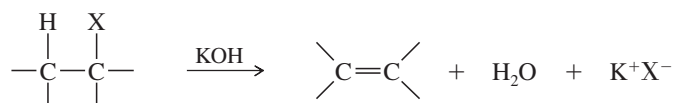
deshidratación Eliminación de agua de un compuesto, generalmente catalizada con un ácido. (p. 308)



deshidrogenación Eliminación de hidrógeno (H_2) de un compuesto; generalmente se realiza en presencia de un catalizador. (p. 311)



deshidrohalogenación Eliminación de un haluro de hidrógeno (HX) de un compuesto; usualmente se promueve mediante una base. (p. 300)



dihaluro geminal Compuesto con dos átomos de halógeno en el mismo átomo de carbono.

dihaluros vecinales Compuesto con dos halógenos en átomos de carbono adyacentes. (p. 305)

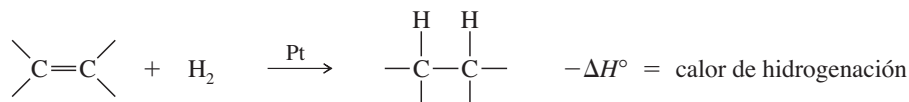
elemento de insaturación Característica estructural que da como resultado dos átomos de hidrógeno menos en la fórmula molecular. Un enlace doble o un anillo representan un elemento de insaturación; un enlace triple representa dos elementos de insaturación. (p. 283)

grupo alilo Grupo vinilo más un grupo metileno: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$. (p. 287)

grupo vinilo Grupo etileno, $\text{CH}_2=\text{CH}-$. (p. 287)

heteroátomo Cualquier átomo diferente al carbono o hidrógeno. (p. 284)

hidrogenación Adición de hidrógeno a una molécula. La hidrogenación más común es la adición de H_2 a través de un enlace doble, en presencia de un catalizador (*hidrogenación catalítica*). El valor de $(-\Delta H^\circ)$ para esta reacción se conoce como **calor de hidrogenación**. (p. 292)



insaturado Tener varios enlaces que puedan experimentar reacciones de adición. (p. 283)

isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Isómeros que difieren en sus ordenamientos *cis-trans* en un anillo o enlace doble. Los isómeros *cis-trans* son una subclase de los diastereómeros. (p. 287)

cis: tienen grupos similares del mismo lado de un enlace doble o un anillo.

trans: tienen grupos similares en lados opuestos de un enlace doble o un anillo.

Z: tienen los grupos de prioridad más alta del mismo lado de un enlace doble.

E: tienen los grupos de prioridad más alta en lados opuestos de un enlace doble.

isómeros de enlace doble Isómeros constitucionales que sólo difieren en la posición de un enlace doble. Estos isómeros se hidrogenan para generar el mismo alcano. (p. 293)

isómeros geométricos Vea **isómeros *cis-trans***. (p. 287)

olefina Un alqueno. (p. 281)

polímero Sustancia de gran masa molecular formada por la unión de muchas moléculas pequeñas llamadas **monómeros**. (p. 291)

polímero de adición: polímero formado por la simple adición de unidades de monómero.

poliolefina: tipo de polímero de adición con una olefina (alqueno) que funciona como monómero.

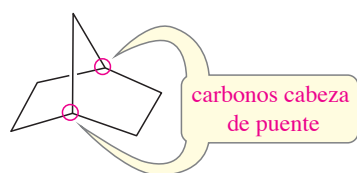
producto de Hofmann Producto alqueno menos sustituido. (p. 301)

reacción estereoespecífica Reacción en la que distintos estereoisómeros reaccionan para generar estereoisómeros diferentes del producto. (p. 302)

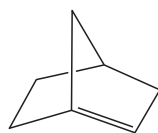
regla de Bredt Un compuesto bicíclico puenteado no puede tener un enlace doble en la posición cabeza de puente, a menos que uno de los anillos contenga por lo menos ocho átomos de carbono. (p. 297)

bicíclico: que contiene dos anillos.

bicíclico puentado: tiene al menos un átomo de carbono en cada uno de los tres enlaces que conectan los carbonos cabeza de puente. (p. 297)



un compuesto bicíclico puentado



una violación a la regla de Bredt

carbonos cabeza de puente: aquellos átomos de carbono que son parte de ambos anillos, con tres enlaces puente que los conectan.

regla de Zaitsev (regla de Saytzeff): Una eliminación genera el producto alqueno más estable, el más sustituido. La regla de Zaitsev no siempre aplica, en especial con una base voluminosa o un grupo saliente voluminoso. (p. 293, 301)

eliminación de Zaitsev: eliminación que genera el producto de Zaitsev.

producto de Zaitsev: producto alqueno más sustituido.

saturado Tener sólo enlaces sencillos; no puede experimentar reacciones de adición. (p. 283)

Saytzeff Escritura alterna de Zaitsev.

trans-diaxial Arreglo anti y coplanar que permite la eliminación E2 de dos sustituyentes adyacentes en un anillo de ciclohexano. Los sustituyentes deben ser trans entre sí, y ambos deben estar en posiciones axiales en el anillo. (p. 303)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 7

1. Dibujar y nombrar todos los alquenos a partir de una fórmula molecular dada.
2. Utilizar los sistemas *E-Z* y *cis-trans* para nombrar isómeros geométricos.
3. Utilizar calores de hidrogenación para comparar la estabilidad de los alquenos.
4. Predecir las estabilidades relativas de alquenos y cicloalquenos, basándose en su estructura y estereoquímica.
5. Predecir los productos de la deshidrohalogenación de los haluros de alquilo, la deshalogenación de dibromuros y la deshidratación de alcoholes, incluidos los productos principales y secundarios.
6. Proponer mecanismos lógicos para reacciones de deshidrohalogenación, deshalogenación y deshidratación.
7. Predecir y explicar la estereoquímica de eliminaciones E2 para formar alquenos. Predecir reacciones E2 en sistemas de ciclohexanos.
8. Proponer síntesis efectivas de alquenos en uno y en múltiples pasos.

Problemas de estudio

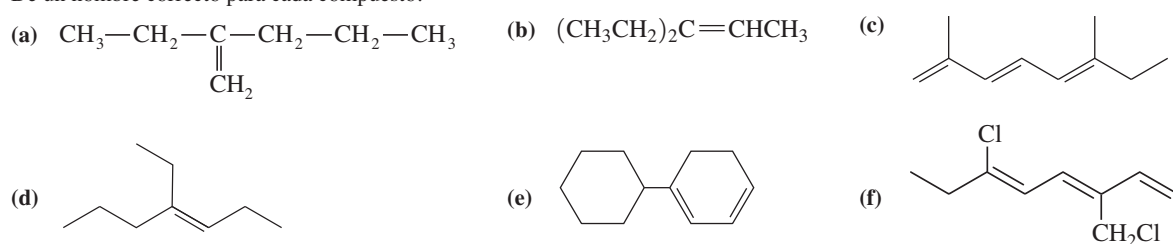
7-30 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| (a) isómeros de enlace doble | (b) eliminación de Zaitsev | (c) elemento de insaturación |
| (d) producto de Hofmann | (e) violación a la regla de Bredt | (f) hidrogenación |
| (g) deshidrogenación | (h) deshidrohalogenación | (i) deshidratación |
| (j) deshalogenación | (k) dihaluro geminal | (l) dihaluro vecinal |
| (m) heteroátomo | (n) polímero | (o) isómeros <i>E</i> y <i>Z</i> |

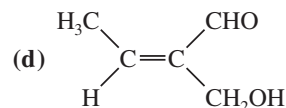
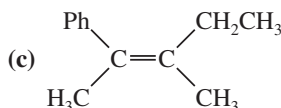
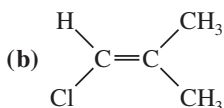
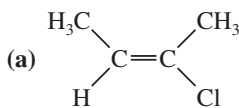
7-31 Dibuje una estructura para cada compuesto.

- | | | |
|-------------------------|------------------------------------|---|
| (a) 3-metilpent-1-eno | (b) <i>cis</i> -metilhex-3-eno | (c) 3,4-dibromobut-1-eno |
| (d) ciclohexa-1,3-dieno | (e) cicloocta-1,4-dieno | (f) (<i>Z</i>)-3-metiloct-2-eno |
| (g) vinilciclopropano | (h) (<i>Z</i>)-2-bromopent-2-eno | (i) (3 <i>Z</i> ,6 <i>E</i>)-octa-1,3,6-trieno |

7-32 Dé un nombre correcto para cada compuesto.



7-33 Marque cada estructura como *Z*, *E* o ninguna.



7-34 (a) Dibuje y nombre los cinco isómeros de fórmula C_3H_5F .

(b) Dibuje los 12 isómeros acíclicos (no anillos) de fórmula C_4H_7Br . Incluya los estereoisómeros.

(c) El colesterol, $C_{27}H_{46}O$, tiene un sólo enlace pi. Sin información adicional, ¿qué más podría decir sobre esta estructura?

7-35 Dibuje y nombre todos los estereoisómeros del 3-clorohepta-2,4-dieno.

(a) Utilizando la nomenclatura *cis-trans*.

(b) Utilizando la nomenclatura *E-Z*.

7-36 Determine qué compuestos presentan isomería *cis-trans*. Dibuje y marque los isómeros, usando las nomenclaturas *cis-trans* y *E-Z* cuando sean aplicables.

(a) pent-1-eno

(b) pent-2-eno

(c) hex-3-eno

(d) 1,1-dibromopropeno

(e) 1,2-dibromopropeno

(f) 1-bromo-1-clorohexa-1,3-dieno

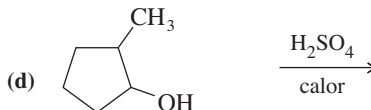
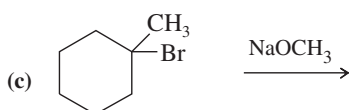
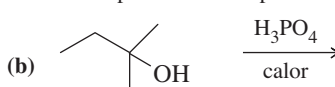
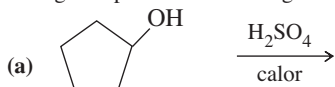
7-37 Para cada alqueno, indique la dirección del momento dipolar. Para cada par, determine qué compuesto tiene el momento dipolar más grande.

(a) *cis*-1,2-difluoroeteno o *trans*-1,2-difluoroeteno

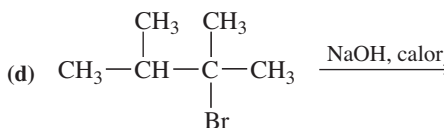
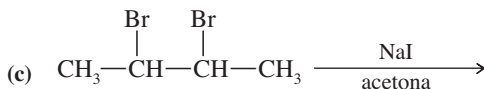
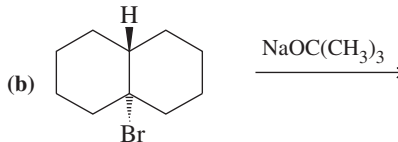
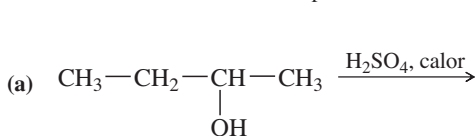
(b) *cis*-1,2-dibromoeteno o *trans*-2,3-dibromobut-2-eno

(c) *cis*-1,2-dibromo-1,2-dicloroeteno o *cis*-dicloroeteno

7-38 Prediga los productos de las siguientes reacciones. Cuando espere más de un producto, prediga cuál será el principal.



7-39 Escriba una ecuación balanceada para cada reacción.



7-40 Muestre cómo prepararía ciclopenteno a partir de cada compuesto.

(a) *trans*-1,2-dibromociclopentano

(b) ciclopentanol

(c) bromuro de ciclopentilo

(d) ciclopentano (no por deshidrogenación)

7-41 Prediga los productos formados por la deshidrohalogenación de los siguientes compuestos, promovida con hidróxido de sodio. En cada caso prediga cuál será el producto principal.

(a) 1-bromobutano

(b) 2-clorobutano

(c) 3-bromopentano

(d) *cis*-1-bromo-2-metilciclohexano

(e) *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano

7-42 ¿Qué haluros experimentarán una deshidrohalogenación para generar los siguientes alquenos puros?

(a) hex-1-eno

(b) isobutileno

(c) pent-2-eno

(d) metilenciclohexano

(e) 4-metilciclohexeno

7-43 En la deshidrohalogenación de los haluros de alquilo, una base fuerte como el *ter*-butoxido en general produce mejores resultados a través del mecanismo E2.

(a) Explique por qué una base fuerte como el *ter*-butoxido no puede deshidratar un alcohol a través del mecanismo E2.

(b) Explique por qué un ácido fuerte, utilizado en la deshidratación de un alcohol, no es efectivo en la deshidrohalogenación de un haluro de alquilo.

7-44 Prediga los productos principales de la deshidratación de los siguientes alcoholes, catalizada con un ácido.

(a) pentan-2-ol

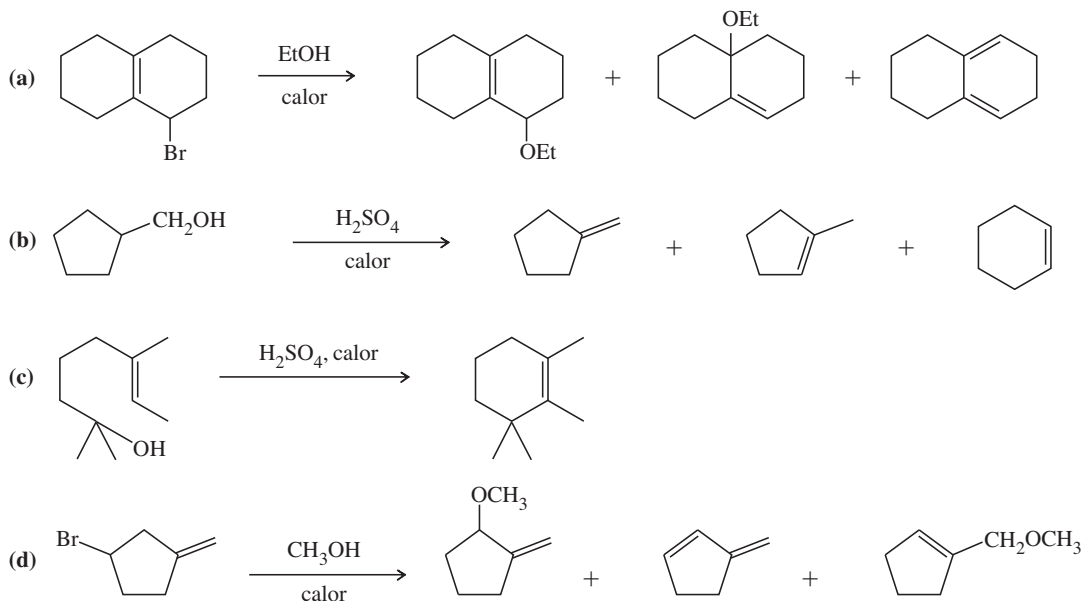
(b) 1-metilciclopentanol

(c) 2-metilciclohexanol

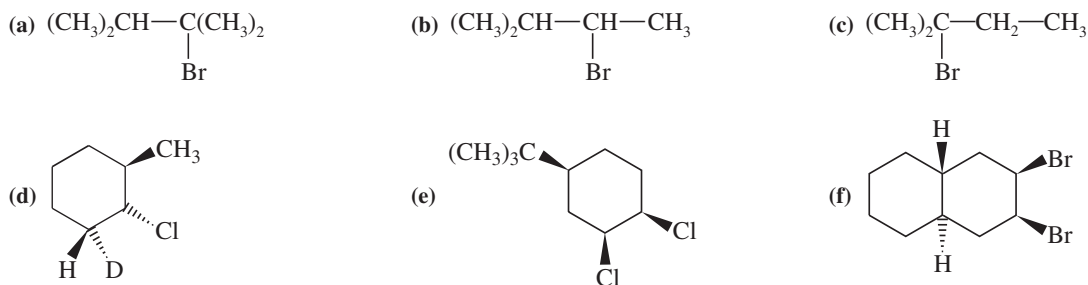
(d) 2,2-dimetilpropan-1-ol

321

7-45

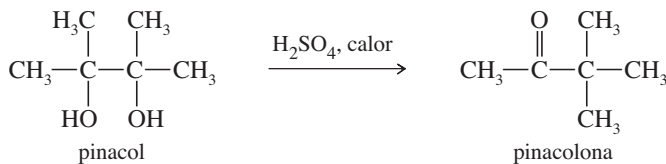


7-46

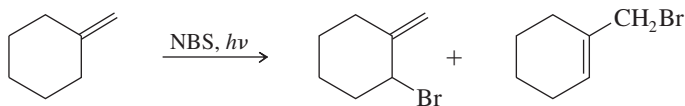


7-47

***7-48**

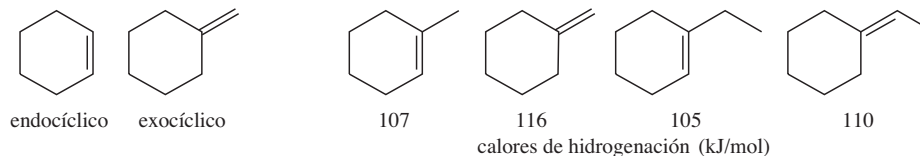


7-49

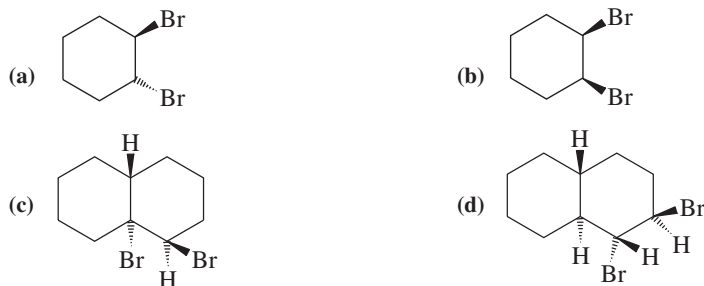


7-50

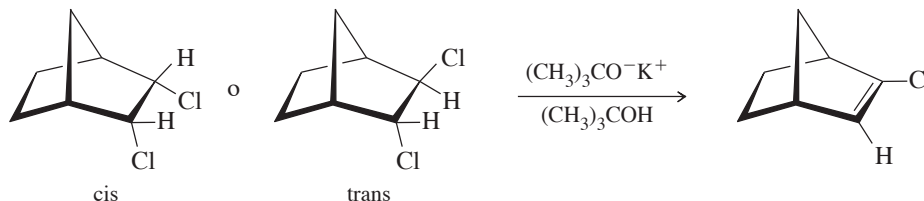
- 7-51** La diferencia de energía entre el *cis*- y *trans*-but-2-eno es de aproximadamente 4 kJ/mol; sin embargo, el isómero *trans* del 4,4-dimetilpent-2-eno es casi 16 kJ/mol más estable que el isómero *cis*. Explique esta diferencia tan grande.
- 7-52** Un enlace doble de un anillo de seis miembros generalmente es más estable en una posición endocíclica que en una exocíclica. La información sobre la hidrogenación de dos pares de compuestos es la siguiente. Un par sugiere que la diferencia de energía entre los enlaces dobles endocíclicos y exocíclicos es de alrededor de 9 kJ/mol. El otro par sugiere una diferencia de energía de aproximadamente 5 kJ/mol. ¿Qué cantidad cree que sea más representativa de la diferencia de energía real? Explique su respuesta.



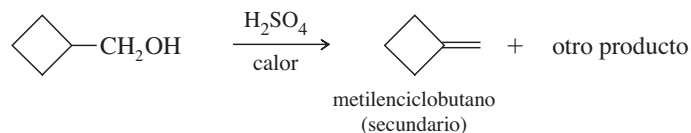
- 7-53** Prediga los productos de las siguientes eliminaciones de dibromuros vecinales con yoduro de potasio. No olvide considerar las restricciones geométricas de la reacción E2.



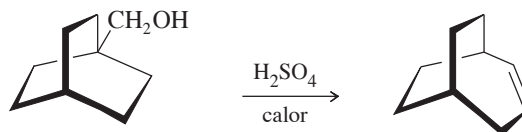
- *7-54** Uno de los siguientes dicloronorbornanos experimenta una eliminación mucho más rápida que el otro. Determine cuál reacciona más rápido y explique la gran diferencia entre la rapidez de las reacciones.



- *7-55** Un estudiante de posgrado quiso preparar metilenciclobutano e intentó la siguiente reacción. Proponga estructuras para los otros productos y dé mecanismos que expliquen su formación.



- *7-56** Escriba un mecanismo que explique la formación del siguiente producto. En su mecanismo, explique la causa del reordenamiento y la falla para formar el producto de Zaitsev.

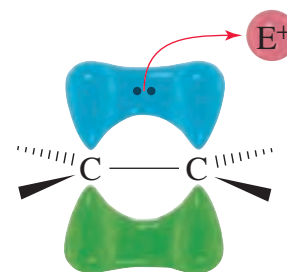


- *7-57** Cuando el 2-bromo-3-fenilbutano reacciona con metóxido de sodio, se forman dos alquenos (por eliminación E2). El producto de Zaitsev predomina.

- (a) Dibuje la reacción, mostrando los productos principal y secundario.
- (b) Cuando un estereoisómero puro del 2-bromo-3-fenilbutano reacciona, se forma un estereoisómero puro del producto principal. Por ejemplo, cuando reacciona el (2*R*,3*R*)-2-bromo-3-fenilbutano, el producto es el estereoisómero con el grupo metilo *cis*. Utilice sus modelos para dibujar una proyección de Newman del estado de transición para mostrar por qué se observa esta estereoespecificidad.
- (c) Utilice una proyección de Newman del estado de transición para predecir el producto principal de eliminación del (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-fenilbutano.
- (d) Prediga el producto principal a partir de la eliminación del (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-fenilbutano. Esta predicción puede hacerse sin dibujar ninguna estructura, considerando los resultados del inciso (b).

8

REACCIONES DE ALQUENOS

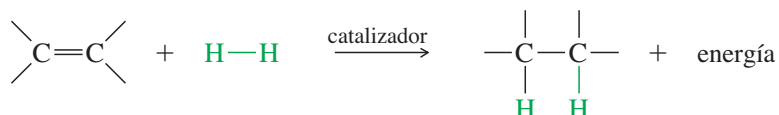


Todos los alquenos tienen una característica común: un enlace doble carbono-carbono. Las reacciones de los alquenos ocurren por la reactividad de este enlace. Una vez más el concepto de grupo funcional es útil para organizar y simplificar el estudio de las reacciones químicas. Al estudiar las reacciones características del enlace doble, podemos predecir reacciones de alquenos que nunca antes hemos visto.

Debido a que los enlaces sencillos (sigma) son más estables que los enlaces pi, las reacciones más comunes de los enlaces dobles transforman el enlace pi en uno sigma. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica convierte el enlace pi $C=C$ y el enlace sigma $H-H$ en dos enlaces sigma $C-H$ (sección 7-7). La reacción es exotérmica ($\Delta H^\circ =$ entre -80 y -120 kJ/mol o entre -20 o -30 kcal/mol), lo que demuestra que el producto es más estable que los reactivos.

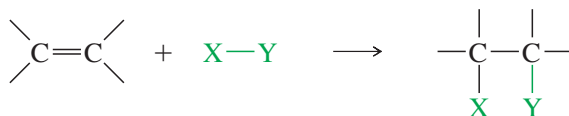
8-1

Reactividad del enlace doble carbono-carbono

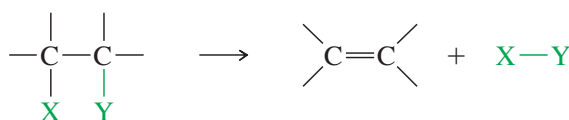


La hidrogenación de un alqueno ejemplifica una **adición**, una de las tres clases principales de reacciones que hemos estudiado: adición, eliminación y sustitución. En la adición, dos moléculas se combinan para formar una molécula producto. Cuando un alqueno experimenta una adición, dos grupos se adicionan a los átomos de carbono del enlace doble y los carbonos se vuelven saturados. En muchas formas, la adición es la inversa de la **eliminación**, en la que una molécula se divide en dos fragmentos de moléculas. En una **sustitución**, uno de los fragmentos reemplaza a otro fragmento de una molécula.

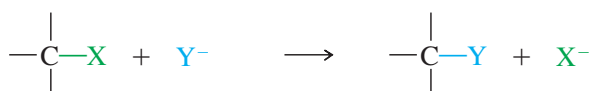
Adición



Eliminación



Sustitución



La adición es la reacción más común de los alquenos, y en este capítulo estudiaremos con detalle las adiciones a los alquenos. Al adicionar reactivos adecuados a los enlaces dobles de los alquenos se puede formar una amplia variedad de grupos funcionales.

8-2

Adición electrofílica a alquenos

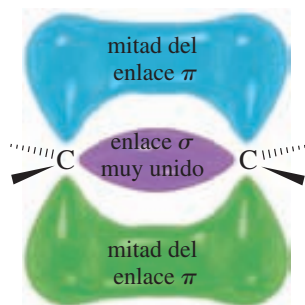


FIGURA 8-1

Los electrones del enlace pi se distribuyen más allá de los núcleos de carbono y están menos unidos que los electrones sigma.

En principio, muchos reactivos diferentes pueden adicionarse a un enlace doble para formar productos más estables; es decir, las reacciones son muy favorables en energía. Sin embargo, no todas estas reacciones presentan una rapidez conveniente. Por ejemplo, la reacción del etileno con hidrógeno (para producir etano) es fuertemente exotérmica, pero la rapidez es muy lenta. Una mezcla de etileno e hidrógeno puede durar años sin mostrar una reacción considerable. Adicionar un catalizador como el platino, paladio o níquel, permite que ocurra la reacción con una gran rapidez.

Algunos reactivos reaccionan con enlaces dobles carbono-carbono sin la ayuda de un catalizador. Para comprender qué tipos de reactivos reaccionan con enlaces dobles, considere la estructura del enlace pi. Aunque los electrones del esqueleto de enlaces sigma están muy unidos, el enlace pi se deslocaliza por arriba y por abajo del enlace sigma (figura 8-1). Los electrones enlazantes pi se extienden más allá de los núcleos de carbono y están menos unidos. Un electrófilo fuerte tiene afinidad por estos electrones poco unidos y puede atraerlos para formar un nuevo enlace (figura 8-2), y dejar a uno de los átomos de carbono con sólo tres enlaces y una carga positiva: un carbocatión. En efecto, el enlace doble ha reaccionado como un nucleófilo, donando un par de electrones al electrófilo.

La mayoría de las reacciones de adición involucran un segundo paso, en el que un nucleófilo ataca al carbocatión (como en el segundo paso de la reacción S_N1) para formar un producto estable de adición. En el producto, tanto el electrófilo como el nucleófilo están enlazados a los átomos de carbono que estaban conectados por el enlace doble. En el mecanismo clave 8-1 aparece dibujada esta reacción, con el electrófilo marcado como E^+ y el nucleófilo como Nuc^- . Este tipo de reacción necesita un electrófilo fuerte que atraiga los electrones del enlace pi y genere un carbocatión en el paso limitante de la rapidez. La mayoría de las reacciones de alquenos caen dentro de esta gran clase de **adiciones electrofílicas** a alquenos.

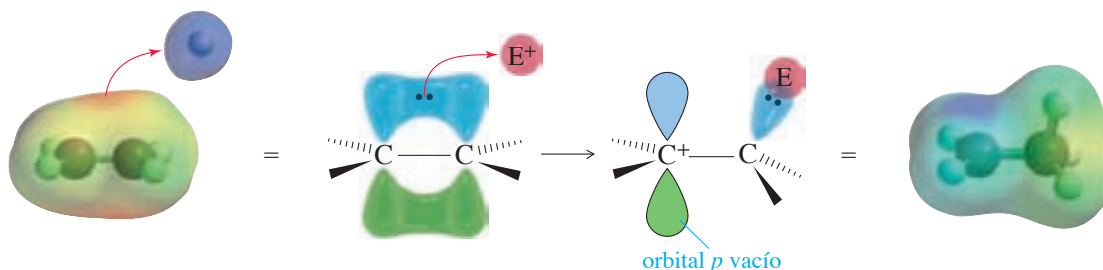


FIGURA 8-2

Enlace pi como nucleófilo. Un electrófilo fuerte atrae a los electrones hacia fuera del enlace pi para formar un nuevo enlace sigma, y se genera un carbocatión. La flecha curva (roja) muestra el movimiento de los electrones, desde el enlace pi rico en densidad electrónica hasta el electrófilo pobre en densidad electrónica.

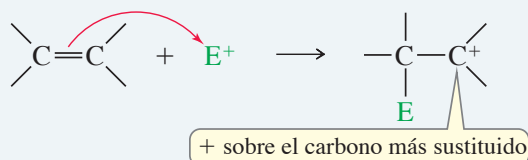


MECANISMO CLAVE 8-1

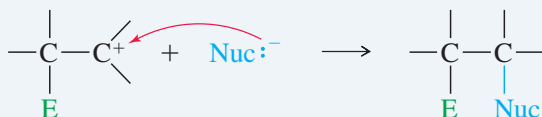
Adición electrofílica a alquenos

Una gran variedad de adiciones electrofílicas involucran mecanismos similares. Primero, un electrófilo fuerte atrae a los electrones poco unidos del enlace pi de un alqueno. El electrófilo forma un enlace sigma con uno de los carbonos del (anterior) enlace doble, mientras que el otro carbono se vuelve un carbocatión. El carbocatión (un electrófilo fuerte) reacciona con un nucleófilo (con frecuencia un nucleófilo débil) para formar otro enlace sigma.

Paso 1: el ataque del enlace pi sobre el electrófilo genera un carbocatión.



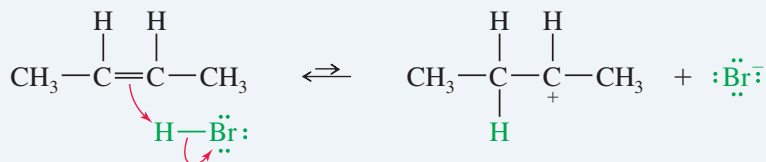
Paso 2: el ataque de un nucleófilo genera el producto de adición.



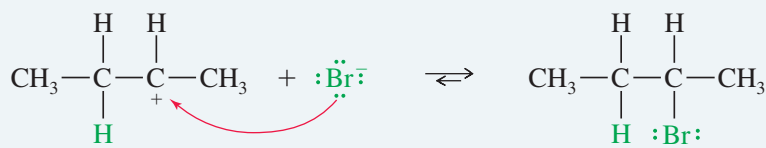
EJEMPLO: adición iónica de HBr al but-2-eno

Este ejemplo muestra lo que ocurre cuando HBr gaseoso se adiciona al but-2-eno. El protón del HBr es electrofílico; reacciona con el alqueno para formar un carbocatión. El ion bromuro reacciona muy rápido con el carbocatión para generar un producto estable, en el que los elementos del HBr están adicionados en los extremos del enlace doble.

Paso 1: la protonación del enlace doble genera un carbocatión.



Paso 2: el ion bromuro ataca al carbocatión.



PROBLEMA: explique por qué la carga + del carbocatión siempre aparece en el carbono del (anterior) enlace doble que NO se ha unido al electrófilo.

Consideraremos varios tipos de adiciones a alquenos, utilizando una gran variedad de reactivos: agua, borano, hidrógeno, carbenos, halógenos, agentes oxidantes e incluso otros alquenos. La mayoría, aunque no todas, serán adiciones electrofílicas. La tabla 8-1 resume las clases

TABLA 8-1

Tipos de adiciones a alquenos

	>C=C<	Tipo de adición [Elemento adicionado] ^a	Producto
hidratación [H ₂ O]	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	halogenación [X ₂], una oxidación	$\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{X} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
hidrogenación [H ₂], una reducción	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	formación de halohidrina [HOX], una oxidación	$\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
hidroxilación [HOOH], una oxidación	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	adición de HX [HX] (hidrohalogenación)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{X} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
ruptura oxidativa [O ₂], una oxidación	$\text{>C=O} \quad \text{O=C<}$	ciclopropanación [CH ₂]	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
epoxidación [O], una oxidación	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$		

^aÉstos no son reactivos utilizados, sino los grupos que aparecen en el producto.

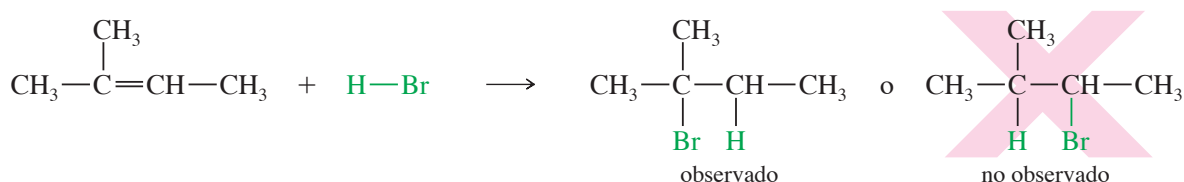
de adiciones que estudiaremos. Observe que la tabla muestra qué elementos se han adicionado a cada uno de los extremos del enlace doble en el producto final, pero no dice nada acerca de reactivos o mecanismos. Conforme estudiemos estas reacciones, observará la *regioquímica* de cada reacción, también conocida como la *orientación de adición*, lo que significa qué parte del reactivo se adiciona a qué extremo del enlace doble. También observe la *estereoquímica* si la reacción es estereoespecífica.

8-3

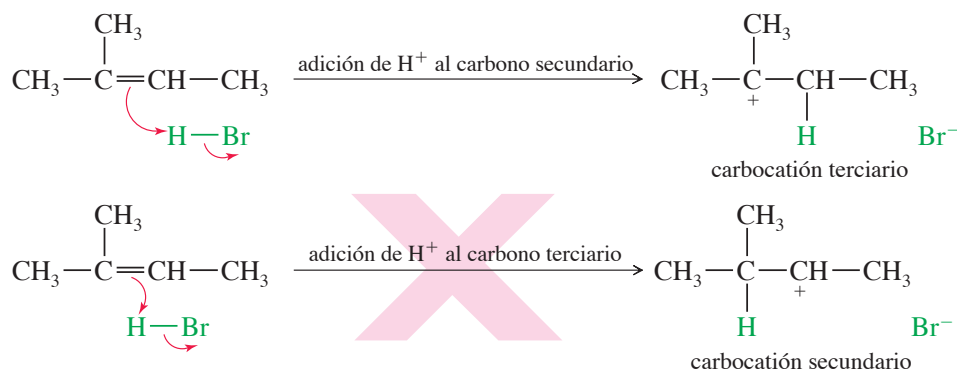
8-3A Adición de haluros de hidrógeno a alquenos

Adición de haluros de hidrógeno a alquenos

El mecanismo sencillo mostrado para la adición de HBr a but-2-eno, aplica a un gran número de adiciones electrofílicas. Podemos utilizar este mecanismo para predecir el resultado de algunas reacciones bastante complicadas. Por ejemplo, la adición de HBr a 2-metilbut-2-eno podría derivar en dos productos, aunque se observa sólo uno.



El primer paso es la protonación del enlace doble. Si el protón se adiciona al carbono secundario, el producto es diferente al que se forma si el protón se adiciona al carbono terciario.

**Consejo** para resolver problemas

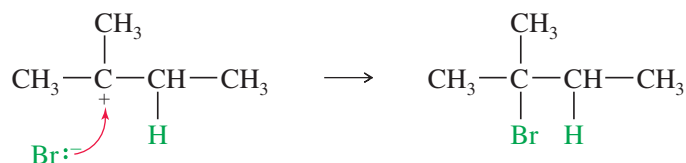
Estabilidad de los carbocationes:



Un electrófilo se adiciona a un enlace doble para generar el carbocatión más estable como intermediario.

Cuando el protón se adiciona al carbono secundario, el resultado es un carbocatión terciario. Si el protón se adiciona al átomo de carbono terciario, el resultado es un carbocatión secundario. El carbocatión terciario es más estable (vea la sección 4-16A), por lo que se favorece la primera reacción.

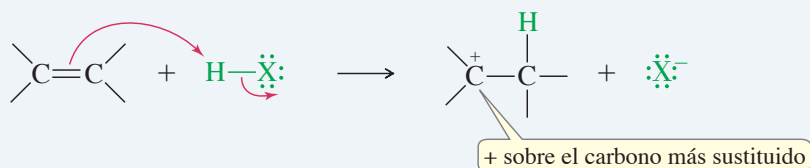
La segunda mitad del mecanismo genera el producto final de la adición del HBr al 2-metilbut-2-eno.



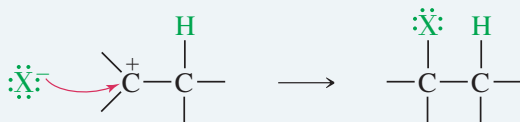
Observe que la protonación de un átomo de carbono de un enlace doble genera un carbocatión en el átomo de carbono que *no* fue protonado. Por lo tanto, el protón se adiciona al extremo del enlace doble que esté *menos* sustituido, para generar el *carbocatión más sustituido* (el más estable).

MECANISMO 8-2 Adición iónica de HX a un alqueno

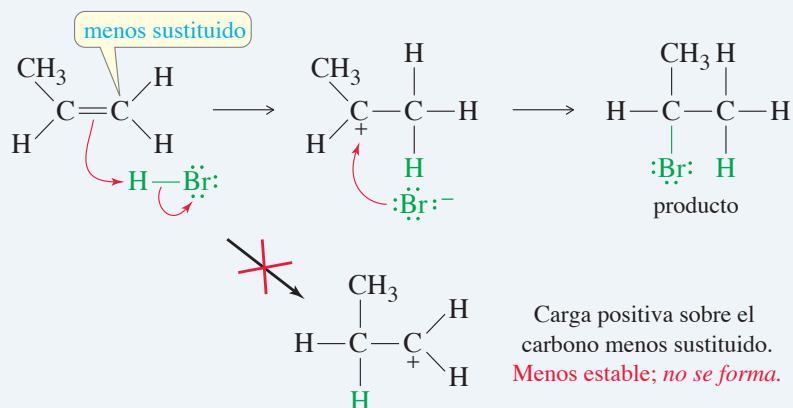
Paso 1: la protonación del enlace π genera un carbocatión.



Paso 2: el ataque del ion haluro genera el producto de adición.

**EJEMPLO:**

La adición iónica de HBr al propeno muestra la protonación del carbono menos sustituido para formar el carbocatión más sustituido. La reacción con el ion bromuro completa la adición.



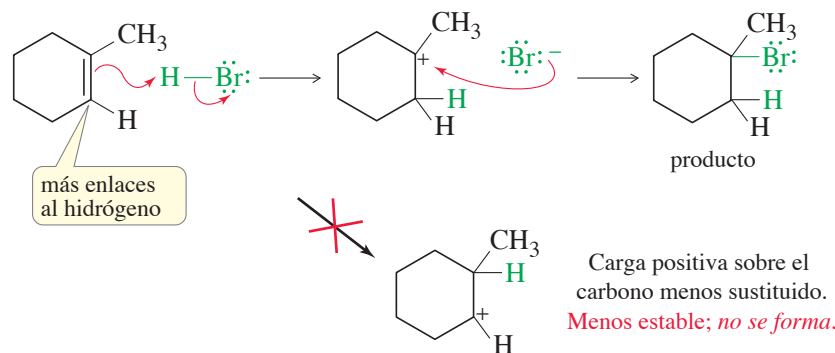
Existen muchos ejemplos de reacciones en las que el protón se adiciona al átomo de carbono menos sustituido del enlace doble para producir el carbocatión más sustituido. Se dice que la adición de HBr (y otros haluros de hidrógeno) es **regioselectiva** porque, en cada caso, una de las dos orientaciones de adición posibles resulta preferentemente sobre la otra.

Regla de Markovnikov En 1869, un químico ruso, Vladimir Markovnikov, demostró por primera vez la orientación de adición del HBr a los alquenos. Markovnikov estableció:

REGLA DE MARKOVNIKOV: la adición de un protón ácido al enlace doble de un alqueno da como resultado un producto con el protón ácido enlazado al átomo de carbono que ya tiene el mayor número de átomos de hidrógeno.

Ésta es la versión original de la **regla de Markovnikov**. Se dice que las reacciones que siguen esta regla siguen la **orientación Markovnikov** y generan el **producto Markovnikov**. Con frecuencia nos interesa la adición de electrófilos, distintos a los protones ácidos, a los enlaces dobles de los alquenos. La regla de Markovnikov puede ampliarse para incluir otras adiciones, de acuerdo con la adición del electrófilo, de tal forma que se produzca el carbocatión más estable.

REGLA DE MARKOVNIKOV (ampliada): en una adición electrofílica a un alqueno, el electrófilo se adiciona de tal forma que se genere el intermediario más estable.

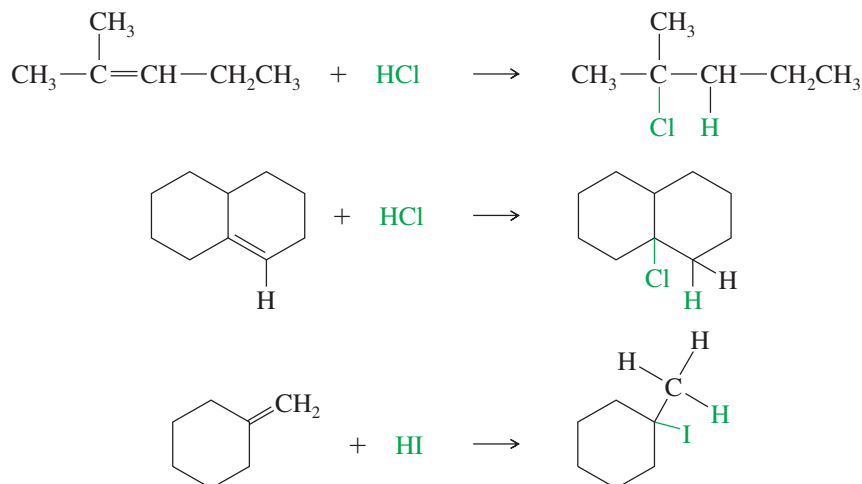


■ FIGURA 8-3

Un electrófilo se adiciona al extremo menos sustituido del enlace doble para generar el carbocatión más sustituido y, por lo tanto, el más estable.

La figura 8-3 muestra cómo se adiciona el HBr al 1-metilciclohexeno para generar el producto con un hidrógeno adicional enlazado al carbono que ya tenía más enlaces a hidrógeno (uno) en el alqueno. Observe que esta orientación es resultado de la adición del protón de manera que genera el carbocatión más estable.

Al igual que el HBr, tanto el HCl como el HI se adicionan a los enlaces dobles de los alquenos, y también siguen la regla de Markovnikov; por ejemplo,



PROBLEMA 8-1

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones y proponga mecanismos que apoyen sus predicciones.

- (a) pent-1-eno + HBr (b) 2-metilpropeno + HCl
(c) 1-metilciclohexeno + HI (d) 4-metilciclohexeno + HBr

PROBLEMA 8-2

Cuando el buta-1,3-dieno reacciona con 1 mol de HBr, se forma 3-bromobut-1-eno y 1-bromobut-2-eno. Proponga un mecanismo que explique esta mezcla de productos.

8-3B Adición de HBr por radicales libres: adición antiMarkovnikov

En 1933, M. S. Kharasch y F. W. Mayo descubrieron que algunas adiciones de HBr (pero no de HCl o HI) a alquenos generaban productos que eran opuestos a los esperados en la regla de Markovnikov. Estas reacciones **antiMarkovnikov** eran más probables cuando los reactivos o disolventes provenían de suministros viejos que habían acumulado peróxidos por su exposición al aire. Los peróxidos dan lugar a radicales libres que inician la adición y provocan que ocurra mediante un mecanismo por radicales. El enlace oxígeno-oxígeno de los peróxidos es más bien débil, por lo que puede romperse y generar dos radicales alcoxi.



Los radicales alcoxi ($\text{R}-\text{O}\cdot$) inician la adición antiMarkovnikov del HBr. El mecanismo de esta reacción en cadena por radicales libres aparece en el mecanismo 8-3.

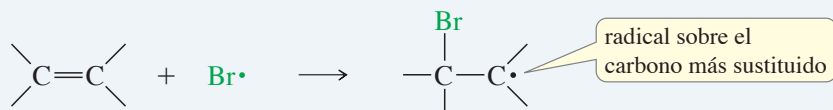
MECANISMO 8-3 Adición de HBr a alquenos por radicales libres

Iniciación: formación de radicales.



Propagación: un radical reacciona para generar otro.

Paso 1: un radical bromo se adiciona al enlace doble para generar un radical alquilo sobre el átomo de carbono más sustituido.



Paso 2: el radical alquilo abstrae un átomo de hidrógeno del HBr para generar el producto y un radical bromo.



El radical bromo generado en el paso 2 reacciona con otra molécula del alqueno del paso 1, continuando la cadena.

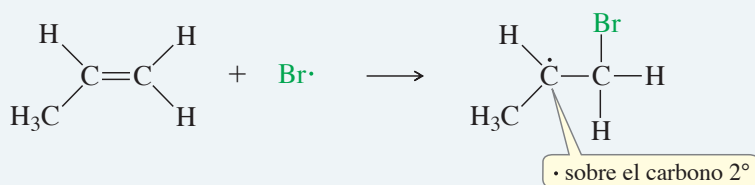
EJEMPLO: adición de HBr al propeno por radicales libres.

Iniciación: se forman los radicales.

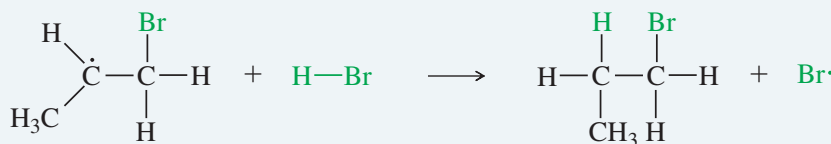


Propagación: un radical reacciona para generar otro.

Paso 1: un radical bromo se adiciona al enlace doble para generar un radical alquilo sobre el átomo de carbono secundario.

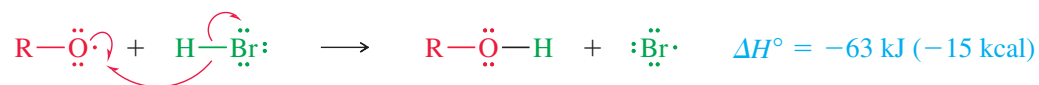


Paso 2: el radical alquilo abstrae un átomo de hidrógeno del HBr para formar el producto y un radical bromo.

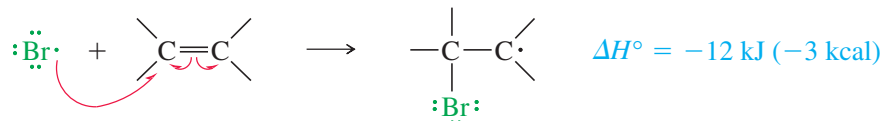


El radical bromo generado en el paso 2 va a reaccionar en el paso 1, continuando la cadena.

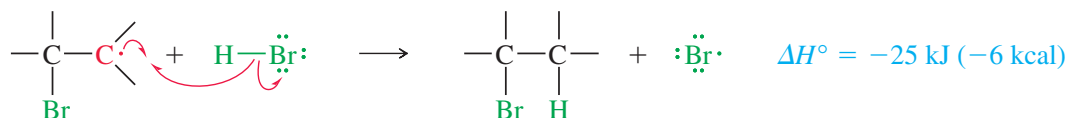
Consideremos los pasos individuales. En el paso de iniciación, los radicales libres generados del peróxido reaccionan con HBr para formar radicales bromo.



El radical bromo carece de un octeto de electrones en su capa de valencia, lo que lo hace deficiente en densidad electrónica y electrofílico. Éste se adiciona a un enlace doble y forma un nuevo radical libre con el electrón impar sobre un átomo de carbono.

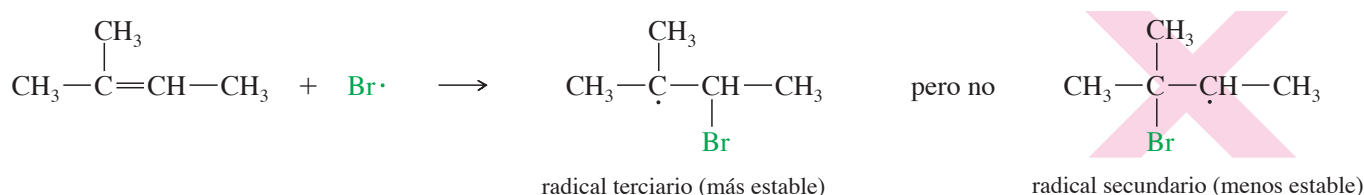


Este radical libre reacciona con una molécula de HBr para formar un enlace C—H y genera otro radical bromo.

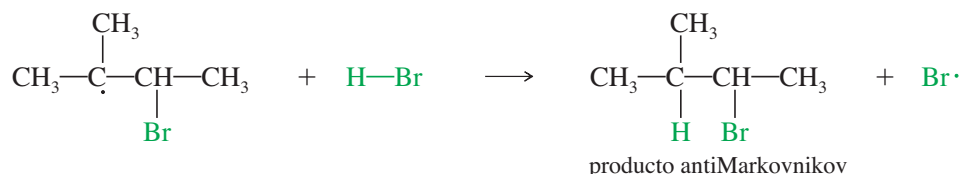


El radical bromo regenerado reacciona con otra molécula del alqueno, continuando la reacción en cadena. Los dos pasos de propagación son moderadamente exotérmicos, lo que les permite proceder con más rapidez que los pasos de terminación. Observe que cada propagación inicia con un radical libre y termina con otro. El número de radicales libres es constante hasta que los reactivos se consumen y los radicales libres se juntan y terminan la reacción en cadena.

Adición por radicales de HBr a alquenos asimétricos Ahora debemos explicar la orientación antiMarkovnikov encontrada en los productos de reacciones catalizadas con peróxidos. Con un alqueno asimétrico como el 2-metilbut-2-eno, al adicionar el radical bromo al extremo secundario del enlace doble se forma un radical terciario.



Como vimos en la protonación de un alqueno, el electrófilo (en este caso, $\text{Br}\cdot$) se adiciona al extremo menos sustituido del enlace doble, y el electrón desapareado se une al carbono más sustituido para formar el radical libre más estable. Este intermediario reacciona con HBr para generar el producto antiMarkovnikov, en el que el H se ha adicionado al extremo más sustituido del enlace doble: el extremo que inició con *menos* hidrógenos.



Consejo para resolver problemas

Estabilidad de radicales:



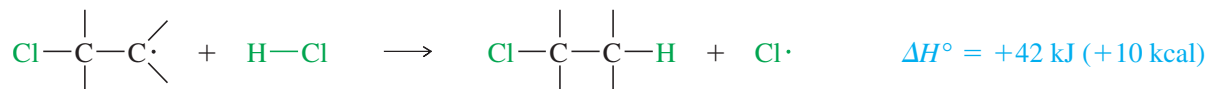
Un radical se adiciona a un enlace doble para generar el radical más estable como intermediario.

Observe que *ambos* mecanismos para la adición de HBr a un alqueno (con y sin peróxidos) siguen la versión ampliada de la regla de Markovnikov: en ambos casos el electrófilo se adiciona al extremo menos sustituido del enlace doble para formar el intermediario más estable, ya sea un carbocatión o un radical libre. En la reacción iónica, el electrófilo es H^+ . En la reacción por radicales libres catalizada con un peróxido, el, $\text{Br}\cdot$ es el electrófilo.

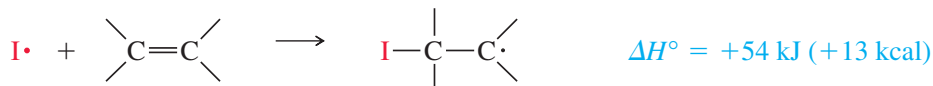
Muchos estudiantes se preguntan por qué la reacción con orientación de Markovnikov no ocurre en presencia de peróxidos, junto con la reacción en cadena por radicales libres. En realidad sí ocurre, pero la reacción catalizada por el peróxido es más rápida. Si sólo una cantidad

mínima de peróxido está presente, el resultado es una mezcla de productos de Markovnikov y antiMarkovnikov. Con una cantidad mayor de peróxido, como la reacción en cadena por radicales es mucho más rápida que la reacción iónica no catalizada, sólo se observa el producto antiMarkovnikov.

La inversión de la orientación en presencia de peróxidos se conoce como **efecto peróxido**. Éste ocurre sólo con la adición de HBr a alquenos. El efecto peróxido no se ve con HCl porque la reacción de un radical alquilo con HCl es muy endotérmica.

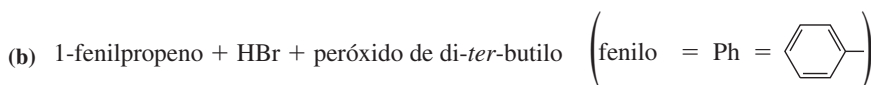
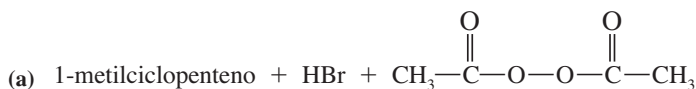


De modo similar, el efecto peróxido no se observa con HI ya que la reacción de un átomo de yodo con un alqueno es muy endotérmica. Sólo el HBr tiene la reactividad adecuada para que ocurra cada paso de la reacción en cadena por radicales libres.



PROBLEMA 8-3

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones y proponga mecanismos que apoyen sus predicciones.



Consejo para resolver problemas

Recuerde escribir estructuras completas, incluidos todos los enlaces y cargas, cuando escriba un mecanismo o determine el curso de una reacción.

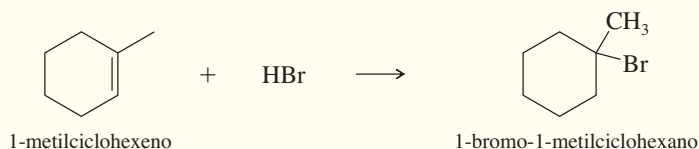
PROBLEMA RESUELTO 8-1

Muestre cómo realizaría las siguientes conversiones sintéticas.

(a) Convierta 1-metilciclohexeno en 1-bromo-1-metilciclohexano.

SOLUCIÓN

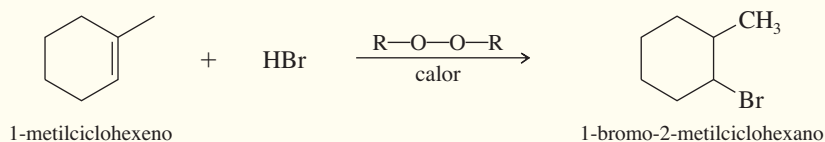
Esta síntesis requiere la adición de HBr a un alqueno con orientación de Markovnikov. La adición iónica del HBr genera el producto correcto.



(b) Convierta 1-metilciclohexanol en 1-bromo-2-metilciclohexano.

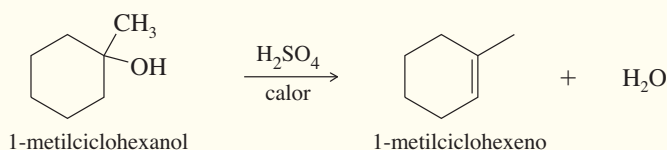
SOLUCIÓN

Esta síntesis requiere la conversión de un alcohol en un bromuro de alquilo, con el átomo de bromo en el carbono vecino. Éste es el producto antiMarkovnikov, el cual podría formarse mediante la adición catalizada por radicales de HBr al 1-metilciclohexeno.

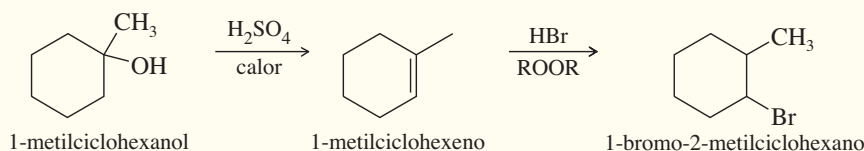


(Continúa)

El 1-metilciclohexeno se sintetiza fácilmente mediante la deshidratación de 1-metilciclohexanol. El alqueno más sustituido es el producto deseado.



La síntesis de dos pasos se resume de la siguiente forma:



PROBLEMA 8-4

Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones sintéticas.

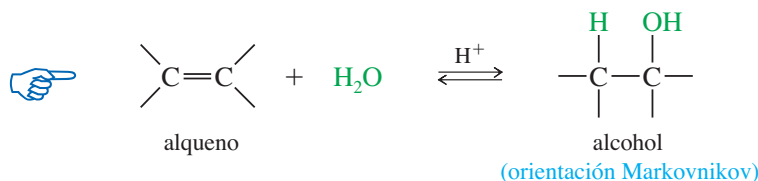
- (a) but-1-eno $\longrightarrow$ 1-bromobutano (b) but-1-eno $\longrightarrow$ 2-bromobutano
 (c) 2-metilciclohexanol $\longrightarrow$ 1-bromo-1-metilciclohexano
 (d) 2-metilbutan-2-ol $\longrightarrow$ 2-bromo-3-metilbutano

8-4

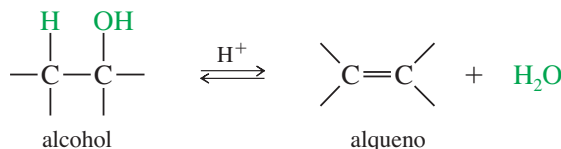
Adición de agua: hidratación de alquenos

Un alqueno puede reaccionar con agua en presencia de un catalizador ácido muy fuerte para formar un alcohol. Esta reacción es formalmente una **hidratación** (adición de agua), con un átomo de hidrógeno adicionándose a un carbono y un grupo hidroxilo adicionándose al otro. La hidratación de un alqueno es la inversa de la deshidratación de alcoholes que estudiamos en la sección 7-10.

Hidratación de un alqueno



Deshidratación de un alcohol



Para deshidratar alcoholes se utiliza un ácido deshidratante concentrado (como H₂SO₄ o H₃PO₄) para conducir el equilibrio a favor del alqueno. Por otra parte, la hidratación de un alqueno se logra adicionando agua en exceso para conducir el equilibrio hacia el alcohol.

8-4A Mecanismo de hidratación

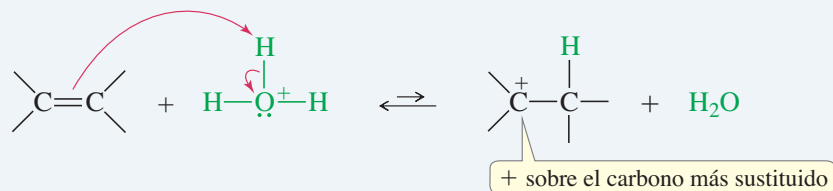
El *principio de reversibilidad microscópica* establece que una reacción en un sentido y la reacción inversa que ocurren bajo las mismas condiciones (como en un equilibrio), deben seguir la misma trayectoria de reacción con un detalle microscópico. Las reacciones de hidratación y deshidratación son las dos reacciones complementarias en un equilibrio; por lo tanto, deben seguir la misma trayectoria de reacción. Esto hace que tenga sentido que los estados de transición e intermediarios con energías más bajas en la reacción inversa sean los mismos que aquellos de la reacción directa, sólo que en orden inverso.

De acuerdo con el principio de reversibilidad microscópica, podemos escribir el mecanismo de hidratación, invirtiendo el orden de los pasos de la deshidratación (sección 7-10). La pro-

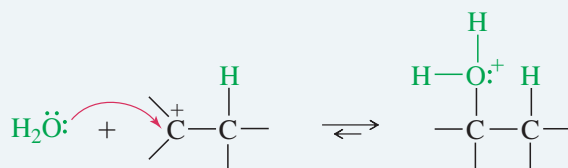
tonación del enlace doble forma un carbocatión. El ataque nucleofílico del agua, seguido de la pérdida de un protón, genera el alcohol.

MECANISMO 8-4 Hidratación de un alqueno catalizada por ácido

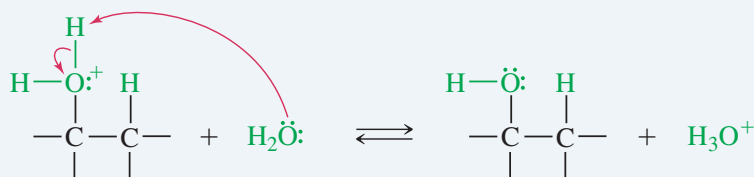
Paso 1: la protonación del enlace doble forma un carbocatión.



Paso 2: el ataque nucleofílico del agua genera un alcohol protonado.

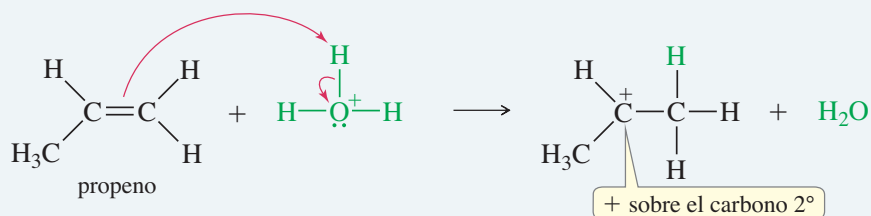


Paso 3: la desprotonación produce el alcohol.

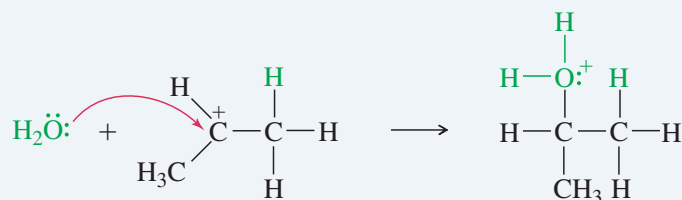


EJEMPLO: hidratación de propeno catalizada por ácido.

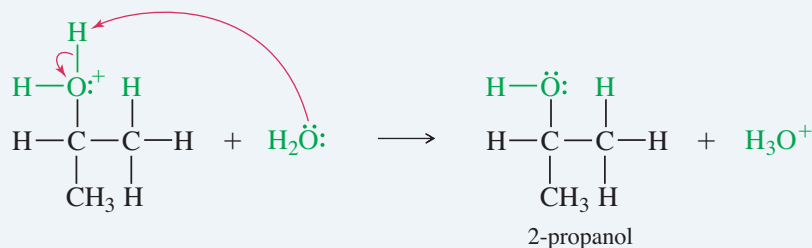
Paso 1: la protonación del enlace doble forma un carbocatión secundario.



Paso 2: el ataque nucleofílico del agua genera un alcohol protonado.

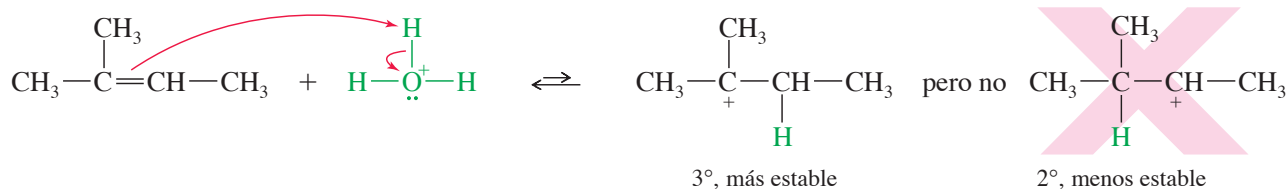


Paso 3: la desprotonación produce el alcohol.

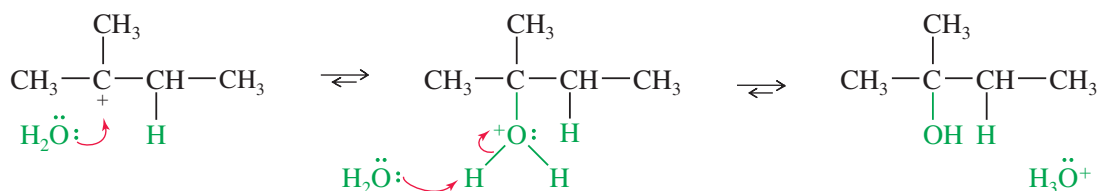


8-4B Orientación de la hidratación

El paso 1 del mecanismo de hidratación es parecido al primer paso de la adición de HBr. El protón se adiciona al extremo *menos* sustituido del enlace doble para formar el carbocatión *más* sustituido. El agua ataca al carbocatión para generar, después de perder un protón, el alcohol con el grupo —OH en el carbono más sustituido. Al igual que la adición de haluros de hidrógeno, la hidratación es *regioselectiva*: sigue la regla de Markovnikov y genera un producto en el que el nuevo hidrógeno se ha adicionado al extremo menos sustituido del enlace doble. Considere la hidratación del 2-metilbut-2-eno:

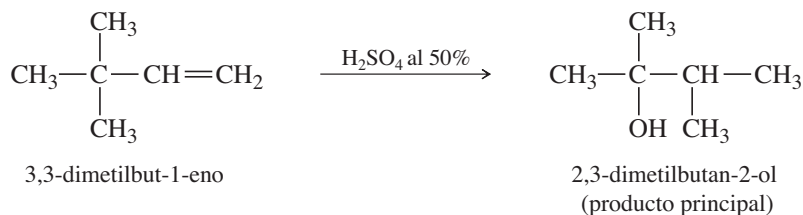


El protón se adiciona al extremo menos sustituido del enlace doble, por lo que la carga positiva aparece en el extremo más sustituido. El agua ataca al carbocatión para formar el alcohol protonado.



La reacción sigue la regla de Markovnikov. El protón se ha adicionado al extremo del enlace doble que ya tenía más hidrógenos (es decir, al extremo menos sustituido), y el grupo —OH se ha adicionado al extremo más sustituido.

Como en otras reacciones que involucran carbocationes intermedios, la hidratación puede llevarse a cabo con reordenamientos. Por ejemplo, cuando el 3,3-dimetilbut-1-eno experimenta una hidratación catalizada por un ácido, el producto principal resulta del reordenamiento del carbocatión intermedio.

**PROBLEMA 8-5**

Proponga un mecanismo que muestre cómo reacciona el 3,3-dimetilbut-1-eno con H_2SO_4 acuoso diluido para formar 2,3-dimetilbutan-2-ol y una pequeña cantidad de 2,3-dimetilbut-2-eno.

PROBLEMA 8-6

Prediga los productos de las siguientes reacciones de hidratación.

- 1-metilciclopenteno + ácido diluido
- 2-fenilpropeno + ácido diluido
- 1-fenilciclohexeno + ácido diluido

Consejo**para resolver problemas**

Cuando prediga productos de adiciones electrofílicas, primero dibuje la estructura del carbocatión (u otro intermediario) que resulte del ataque electrofílico.

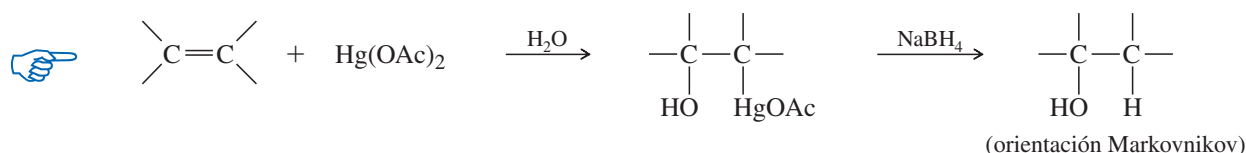
8-5

Hidratación por oximercuración-desmercuración

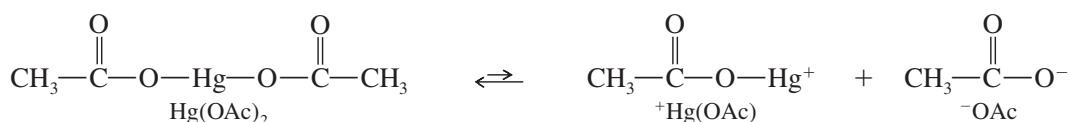
Muchos alquenos no experimentan con facilidad una hidratación en ácidos acuosos. Algunos de ellos son casi insolubles en estas disoluciones y otros experimentan reacciones secundarias como reordenamiento, polimerización o carbonización, bajo condiciones muy ácidas. En algunos casos, el equilibrio general favorece al alqueno en lugar del alcohol. Ninguna cantidad de catalizador puede ocasionar que ocurra una reacción si las condiciones energéticas son desfavorables.

La oximercuración-desmercuración es otro método para convertir alquenos en alcoholes con orientación Markovnikov. La oximercuración-desmercuración funciona con muchos alquenos que no experimentan fácilmente una hidratación directa, y ocurre bajo condiciones más suaves. En este caso no se forma un carbocatión libre, por lo que no existe la posibilidad de reordenamientos o polimerización.

Oximercuración-desmercuración



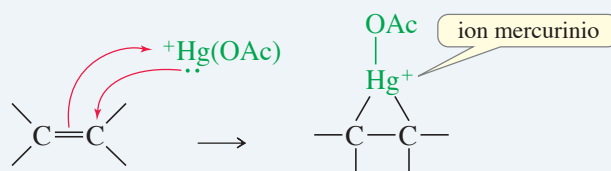
El reactivo para la mercuración es acetato mercúrico, $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$, abreviado como $\text{Hg}(\text{OAc})_2$. Existen varias teorías sobre cómo actúa este reactivo como un electrófilo; la más simple es que el acetato mercúrico se disocia ligeramente para formar una especie de mercurio con carga positiva, $^+\text{Hg}(\text{OAc})$.



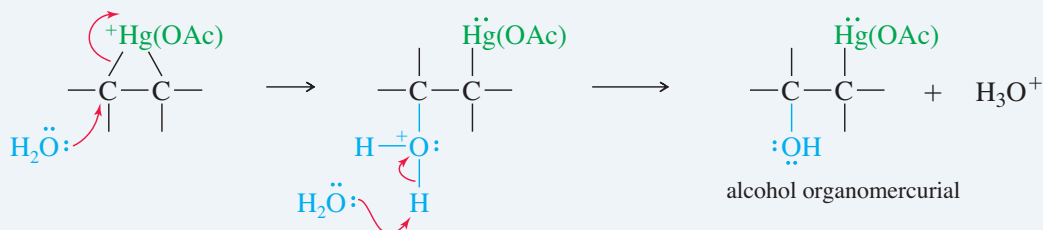
La **oximercuración** involucra un ataque electrofílico de la especie de mercurio con carga positiva, sobre el enlace doble. El producto es un *ion mercurinio*, un catión organometálico que contiene un anillo de tres miembros. En el segundo paso, el agua del disolvente ataca al ion mercurinio para generar, después de la desprotonación, un alcohol organomercurial. Una reacción posterior es la **desmercuración**, para eliminar el mercurio. El borohidruro de sodio (NaBH_4 , un agente reductor) sustituye al fragmento de acetato mercúrico con un átomo de hidrógeno.

MECANISMO 8-5 Oximercuración de un alqueno

Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion mercurinio.

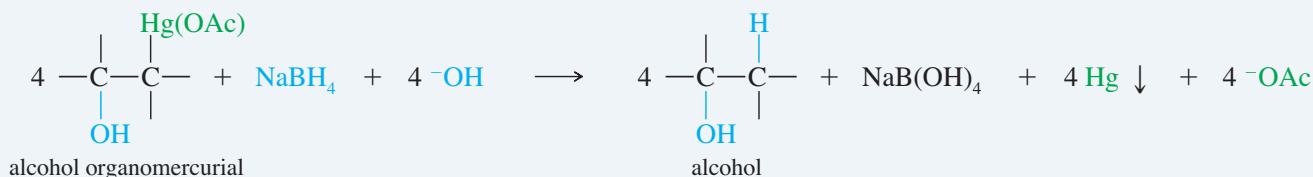


Paso 2: el agua abre el anillo para formar un alcohol organomercurial.



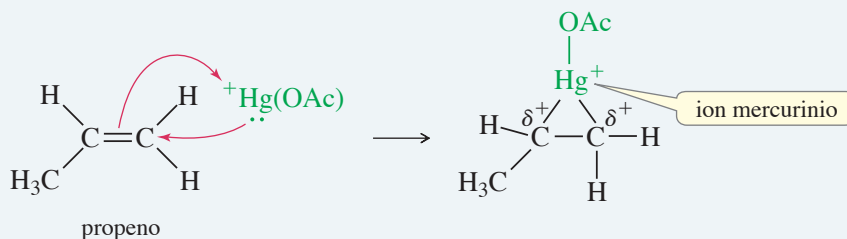
(Continúa)

La desmercuración sustituye al fragmento mercuríco con hidrógeno para formar el alcohol.

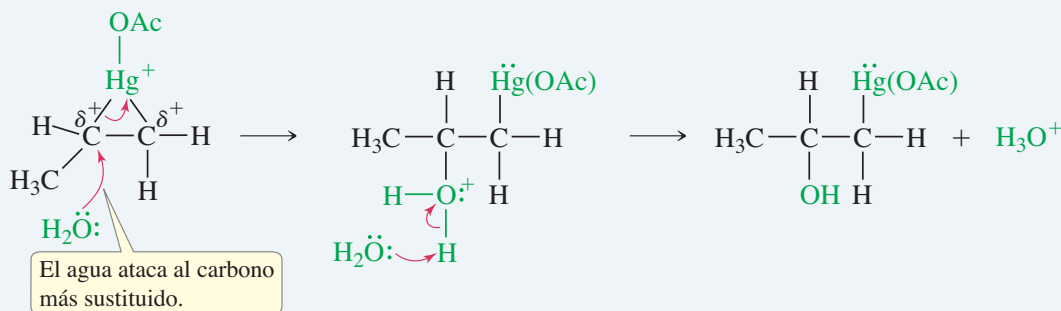


EJEMPLO: oximercuriación-desmercuración de propeno.

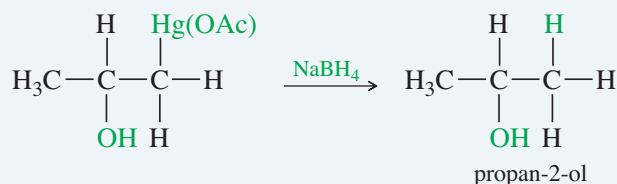
Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion mercurinio.



Paso 2: el agua abre el anillo para formar un alcohol organomercurial.

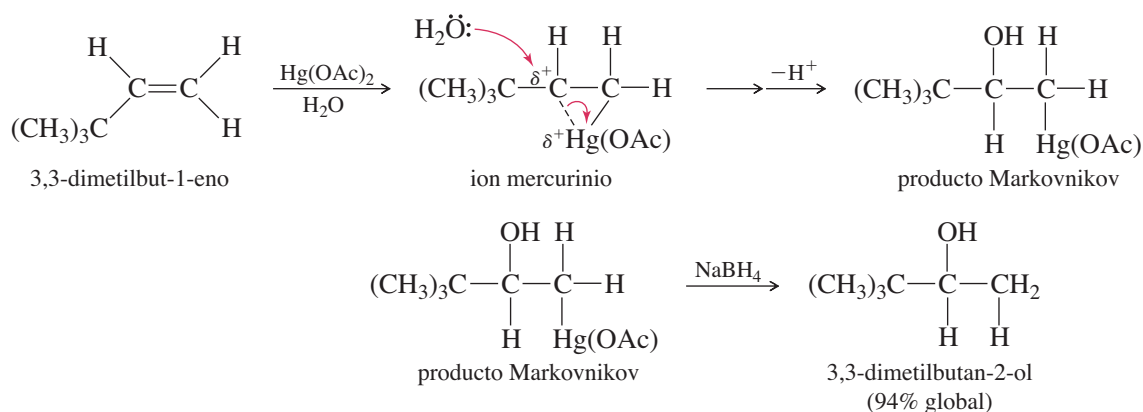


La desmercuración sustituye el fragmento mercuríco con hidrógeno para formar el alcohol.



La oximercuriación-desmercuración de un alqueno asimétrico por lo general produce la orientación Markovnikov de una adición, como muestra la oximercuriación del propeno del ejemplo anterior. El ion mercurinio tiene una cantidad considerable de carga positiva en sus dos átomos de carbono, pero hay más carga positiva sobre el átomo de carbono más sustituido, donde es más estable. El ataque del agua ocurre sobre este carbono más electrofílico, y se produce la orientación Markovnikov. El electrófilo $^+\text{Hg(OAc)}$, permanece enlazado al extremo menos sustituido del enlace doble. La reducción del alcohol organomercurial produce el alcohol con orientación Markovnikov: propan-2-ol.

De modo parecido, la oximercuriación-desmercuración del 3,3-dimetilbut-1-eno genera el producto Markovnikov, 3,3-dimetilbutan-2-ol, con un excelente rendimiento. Compare este producto sin reordenamiento con el producto reordenado que se formó durante la hidratación del mismo alqueno catalizada por ácido, en la sección 8-4B. La oximercuriación-desmercuración adiciona de manera segura agua al enlace doble de un alqueno, con orientación Markovnikov y sin reordenamiento.

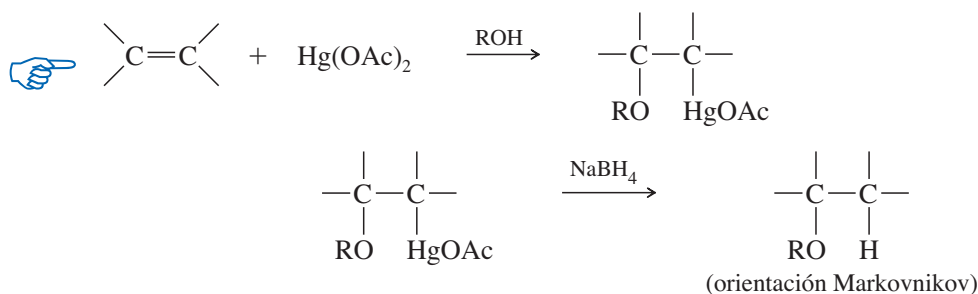


De los métodos que hemos visto para la hidratación de alquenos con orientación Markovnikov, la oximercuración-desmercuración es la que se utiliza más en el laboratorio. Ésta genera mejores rendimientos que la hidratación catalizada por ácidos, evita la posibilidad de reordenamientos y no involucra condiciones severas. Sin embargo, también existen desventajas; los compuestos organomercuriales son altamente tóxicos, y deben utilizarse con mucho cuidado y luego desecharse en forma adecuada.

Cuando se presenta la mercuración en un disolvente tipo alcohol, éste sirve como nucleófilo para atacar al ion mercurinio. El producto resultante contiene un grupo alcoxi ($-\text{O}-\text{R}$). En efecto, la **alcoximercuración-desmercuración** convierte alquenos en éteres mediante la adición de un alcohol a través del enlace doble del alqueno.

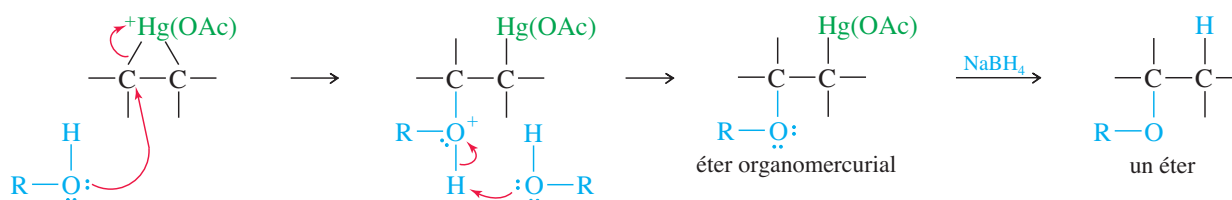
8-6

Alcoximercuración-desmercuración



El mercurio y sus compuestos se utilizaron durante siglos como ingredientes de medicamentos antibacteriales, cremas para la piel, y antisépticos. Sin embargo, los compuestos con mercurio son muy tóxicos. En el cuerpo, el mercurio se combina con los grupos tioles de enzimas muy importantes y las inactiva. El envenenamiento por mercurio ocasiona daño cerebral y renal, con frecuencia ocasionando la muerte.

Como hemos visto, un alqueno reacciona para formar un ion mercurinio que es atacado por el disolvente nucleofílico. El ataque de un disolvente tipo alcohol genera un éter organomercurial que puede ser reducido al éter.



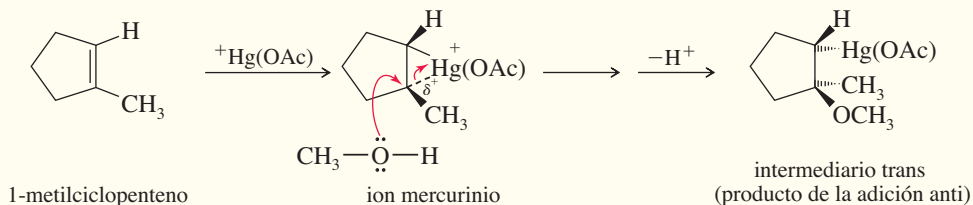
El disolvente ataca al ion mercurinio en el extremo *más* sustituido del enlace doble (donde hay más carga δ^+), y genera una orientación Markovnikov de la adición. El grupo $\text{Hg}(\text{OAc})$ aparece en el extremo *menos* sustituido del enlace doble. La reducción da el producto Markovnikov, con un hidrógeno en el extremo menos sustituido del enlace doble.

PROBLEMA RESUELTO 8-2

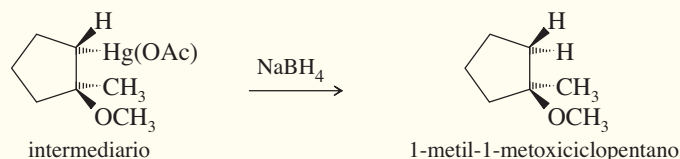
Muestre los intermediarios y productos que resultan de la alcoximercuración-desmercuración del 1-metilciclopenteno, utilizando el metanol como disolvente.

SOLUCIÓN

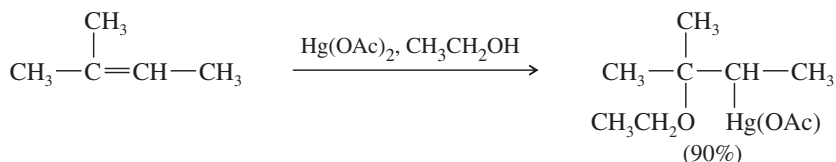
El acetato mercurico se adiciona al 1-metilciclopenteno para formar el ion cíclico mercurinio. Este ion tiene una cantidad considerable de carga positiva sobre el átomo de carbono terciario más sustituido. El metanol ataca a este carbono desde el lado opuesto, ocasionando una **adición anti**: los reactivos (HgOAc y OCH_3) se han adicionado a caras opuestas del enlace doble.



La reducción del intermediario genera el producto Markovnikov, 1-metil-1-metoxyciclopentano.

**PROBLEMA 8-7**

(a) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



(b) Dé la estructura del producto que resulta cuando este intermediario se reduce con borohidruro de sodio.

PROBLEMA 8-8

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

(a) 1-metilciclohexeno + $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ acuoso

(c) 4-clorociclohepteno + $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ en CH_3OH

(b) el producto del inciso (a), tratado con NaBH_4

(d) el producto del inciso (c), tratado con NaBH_4

PROBLEMA 8-9

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes conversiones sintéticas.

(a) but-1-eno $\longrightarrow$ 2-metoxibutano

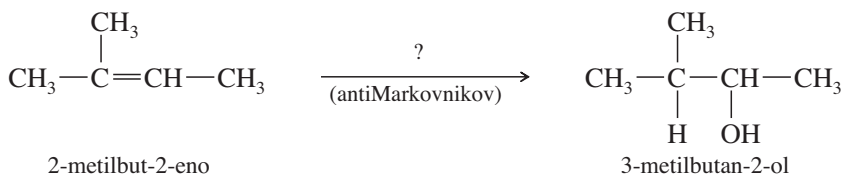
(b) 1-yodo-2-metilciclopentano $\longrightarrow$ 1-metilciclopentanol

(c) 3-metilpent-1-eno $\longrightarrow$ 3-metilpentan-2-ol

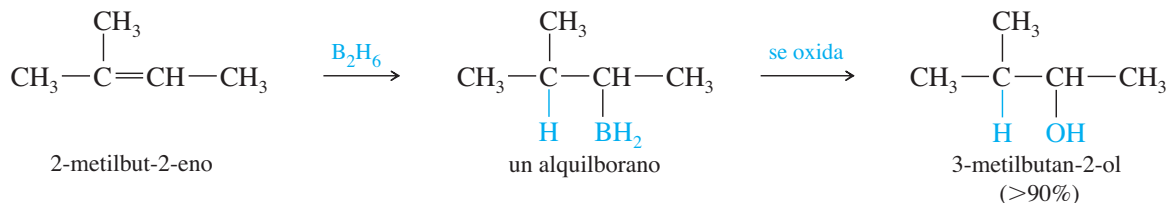
Explique por qué la hidratación catalizada por ácido sería una mala elección para la reacción del inciso (c).

8-7**Hidroboración de alquenos**

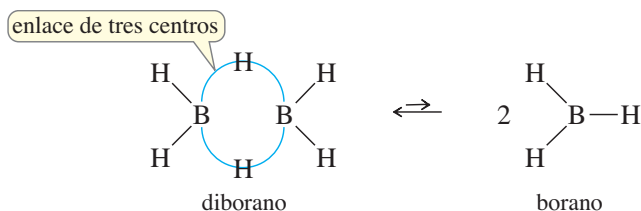
Hemos visto dos métodos para hidratar un alqueno con orientación Markovnikov. ¿Qué sucede si necesitamos convertir un alqueno en un alcohol antiMarkovnikov? Por ejemplo, la siguiente transformación no puede lograrse mediante los procedimientos de hidratación que hemos visto hasta el momento.



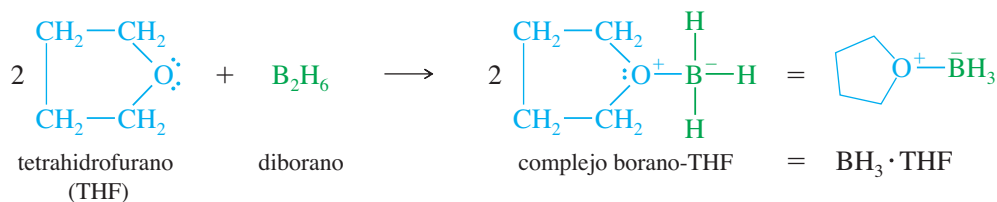
Una hidratación antiMarkovnikov como ésta fue imposible hasta que H. C. Brown, de la Universidad Purdue, descubrió que el diborano (B_2H_6) se adiciona a los alquenos con orientación antiMarkovnikov para formar alquilboranos, los cuales pueden oxidarse para formar alcoholes antiMarkovnikov. Este descubrimiento derivó en el desarrollo de un gran campo, el de la química del borano, por el cual Brown recibió el Premio Nobel de Química en 1979.



El diborano (B_2H_6) es un dímero compuesto por dos moléculas de borano (BH_3). El enlace del diborano no es convencional, ya que utiliza enlaces de tres centros (en forma de banana), con protones entre ellos. El diborano está en equilibrio con una pequeña cantidad de borano (BH_3), un ácido de Lewis fuerte con sólo seis electrones de valencia.

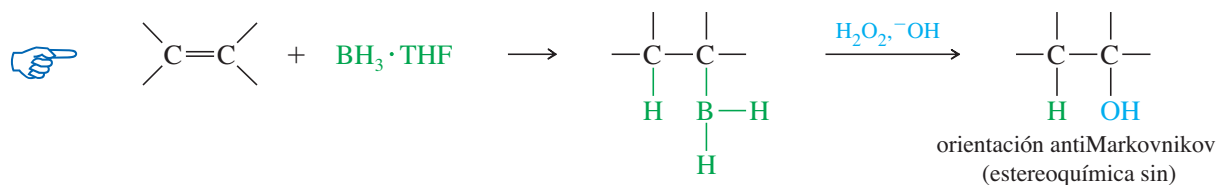


El diborano es un reactivo poco conveniente; es un gas tóxico, inflamable y explosivo. Se utiliza más fácilmente como un complejo de tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico. Este complejo reacciona como el diborano, aunque la disolución se mide y se transfiere con facilidad.



El reactivo $BH_3 \cdot THF$ es la forma en que se utiliza al borano en reacciones orgánicas. El BH_3 se adiciona al enlace doble de un alqueno para formar un alquilborano. El peróxido de hidrógeno en medio básico oxida al alquilborano para formar un alcohol. En efecto, la hidroboración-oxidación convierte alquenos en alcoholes mediante la adición de agua a través del enlace doble, con orientación antiMarkovnikov.

Hidroboración-oxidación



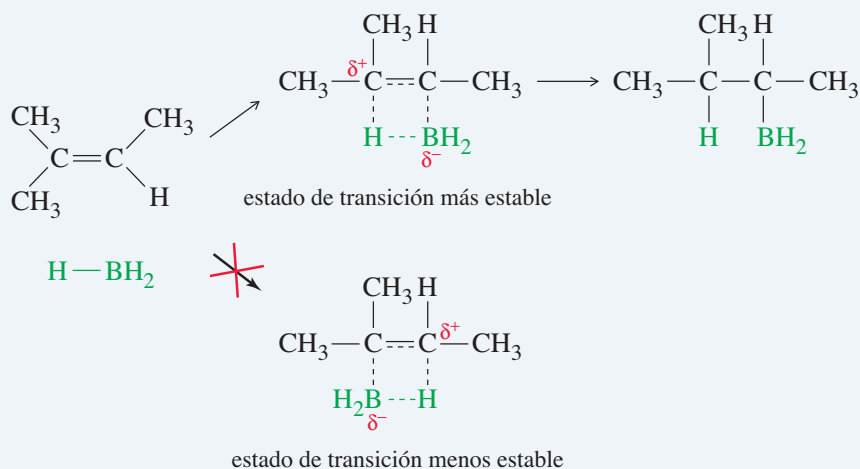
8-7A Mecanismo de la hidrobtoración

El borano es un compuesto deficiente en densidad electrónica. Sólo tiene seis electrones de valencia, por lo que el átomo de boro en el BH_3 no puede tener un octeto. Adquirir un octeto es la fuerza que conduce a las estructuras de enlace inusuales (por ejemplo, “enlaces banana”) que encontramos en los compuestos del boro. Como un compuesto deficiente en densidad electrónica, el BH_3 es un electrófilo fuerte, capaz de adicionarse a un enlace doble. Se piensa que esta **hidrobtoración** del enlace doble ocurre en un paso, con el átomo de boro adicionándose al extremo menos sustituido del enlace doble, como muestra el mecanismo 8-6.

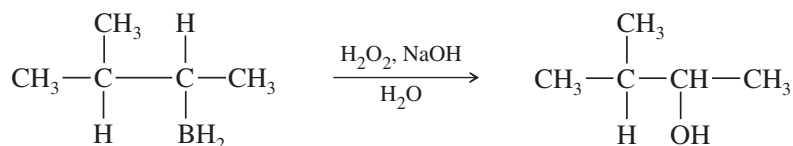
En el estado de transición, el átomo de boro electrofílico extrae electrones del enlace π , y el carbono en el otro extremo del enlace doble adquiere una carga parcial positiva. Esta carga parcial es más estable sobre el átomo de carbono más sustituido. El producto muestra al boro enlazado al extremo menos sustituido del enlace doble, y al hidrógeno enlazado al más sustituido. Además, el impedimento estérico favorece la adición del boro al extremo menos impedido, menos sustituido, del enlace doble.

MECANISMO 8-6 Hidrobtoración de un alqueno

El borano se adiciona al enlace doble en un solo paso. El boro se adiciona al carbono menos impedido, menos sustituido, y el hidrógeno se adiciona al carbono más sustituido.



El átomo de boro es removido mediante la oxidación, utilizando hidróxido de sodio acuoso y peróxido de hidrógeno (HOOH o H_2O_2) para sustituir al átomo de boro por un grupo hidroxilo ($-\text{OH}$).



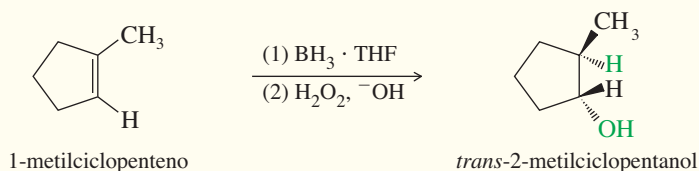
Esta hidratación de un alqueno, mediante hidrobtoración-oxidación, es otro ejemplo de una reacción que no sigue la versión original de la regla de Markovnikov (el producto es anti-Markovnikov), pero sí se apega a la comprensión del razonamiento que hay detrás de la regla de Markovnikov. El átomo electrofílico de boro se adiciona al extremo *menos* sustituido del enlace doble, posicionando la carga positiva (y el átomo de hidrógeno) en el extremo más sustituido.

PROBLEMA RESUELTO 8-3

Muestre cómo convertiría 1-metilciclopentanol en 2-metilciclopentanol.

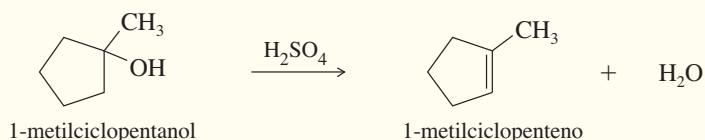
SOLUCIÓN

Si se regresa algunos pasos, emplee la hidroboración-oxidación para formar 2-metilciclopentanol a partir del 1-metilciclopenteno. El uso de (1) y (2) arriba y debajo de la flecha de reacción indica pasos individuales en una secuencia de dos pasos.



El 2-metilciclopentanol que resulta de esta síntesis es el isómero *trans* puro. En la sección 8-7C estudiaremos este resultado estereoquímico.

El 1-metilciclopenteno es el alqueno más sustituido que resulta de la deshidratación del 1-metilciclopentanol. La deshidratación del alcohol generaría el alqueno correcto.

**PROBLEMA 8-10**

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

- | | |
|---|---|
| (a) propeno + BH ₃ ·THF | (b) el producto del inciso (a) + H ₂ O ₂ /OH ⁻ |
| (c) 2-metilpent-2-eno + BH ₃ ·THF | (d) el producto del inciso (c) + H ₂ O ₂ /OH ⁻ |
| (e) 1-metilciclohexeno + BH ₃ ·THF | (f) el producto del inciso (e) + H ₂ O ₂ /OH ⁻ |

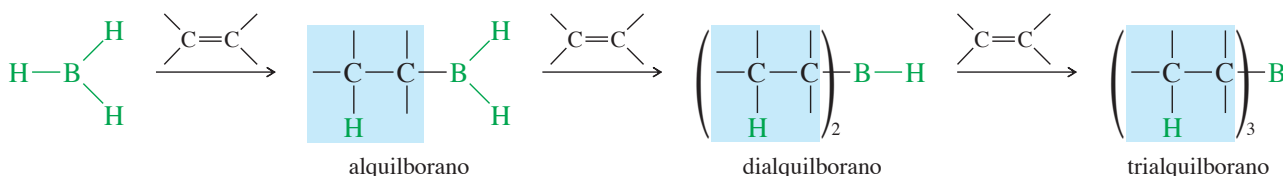
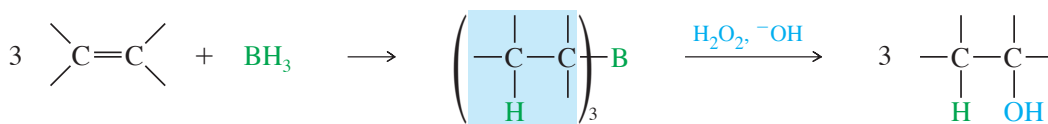
PROBLEMA 8-11

Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones sintéticas.

- | | |
|---|----------------------------|
| (a) but-1-eno → butan-1-ol | (b) but-1-eno → butan-2-ol |
| (c) 2-bromo-2,4-dimetilpentano → 2,4-dimetilpentan-3-ol | |

8-7B Estequiometría de la hidroboración

Por razones de simplicidad, hemos ignorado el hecho de que 3 moles de un alqueno pueden reaccionar con cada mol de BH₃. Cada enlace B—H del BH₃ puede adicionarse a través del enlace doble de un alqueno. La primera adición forma un alquilborano, la segunda un dialquilborano y la tercera un trialquilborano.

**Resumen**

Los trialquilboranos reaccionan exactamente como hemos explicado, y se oxidan para generar alcoholes antiMarkovnikov. Los trialquilboranos son muy voluminosos, por lo que refuerzan la preferencia del boro a adicionarse al átomo de carbono menos impedido del enlace

Consejo para resolver problemas

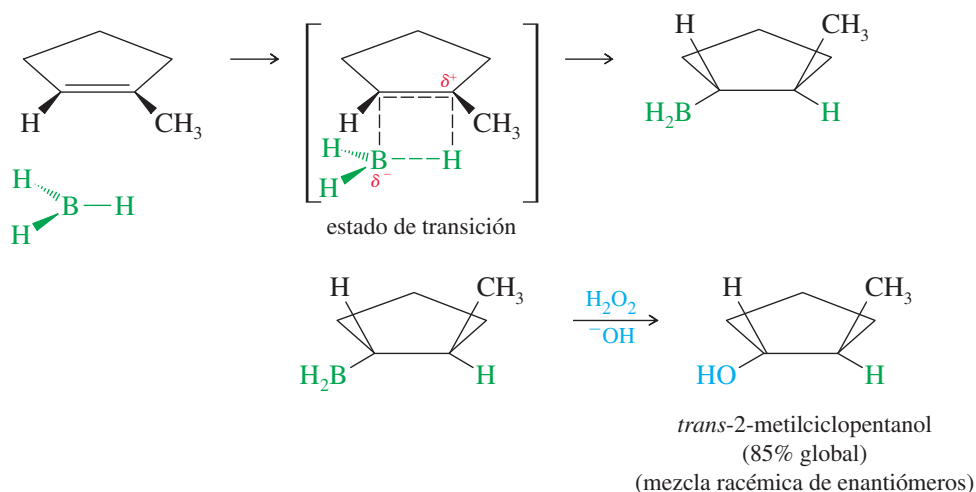
Regrese a la síntesis de múltiples pasos.

doble. Con frecuencia los boranos se dibujan como 1:1 monoalquilboranos para simplificar su estructura y resaltar la parte orgánica de la molécula.

8-7C Estereoquímica de la hidroboración

La adición simultánea de boro e hidrógeno al enlace doble (como muestra el mecanismo 8-7) deriva en una **adición sin**: el boro y el hidrógeno se adicionan a través del enlace doble del *mismo lado* de la molécula. (Si se adicionaran en lados opuestos de la molécula, el proceso sería una **adición anti**).

La estereoquímica de la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno aparece a continuación. El boro y el hidrógeno se adicionan a la misma cara del enlace doble (sin) para formar un trialquilborano. La oxidación del trialquilborano sustituye al boro por un grupo hidroxilo en la misma posición estereoquímica. El producto es *trans*-2-metilciclopentanol. Se espera una mezcla racémica, debido a que se forma un producto quiral a partir de reactivos aquirales.

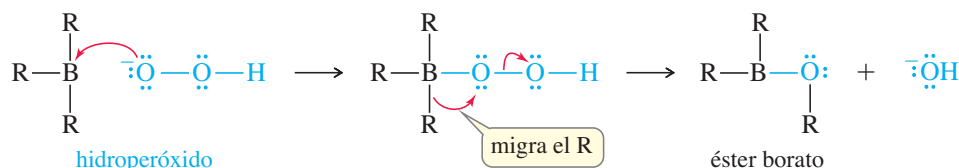


El segundo paso (oxidación del borano para formar el alcohol) ocurre con retención de la configuración. El ion hidropéroxido se adiciona al borano, lo que ocasiona que el grupo alquilo migre del boro al oxígeno. El grupo alquilo migra con retención de la configuración, ya que se mueve con su par de electrones y no altera la estructura tetraédrica del átomo de carbono que migra. La hidrólisis del éster borato produce el alcohol.

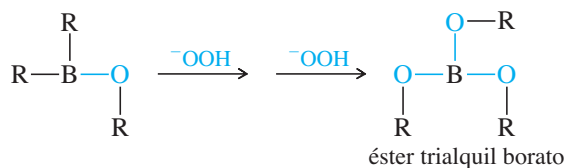
Formación del ion hidropéroxido



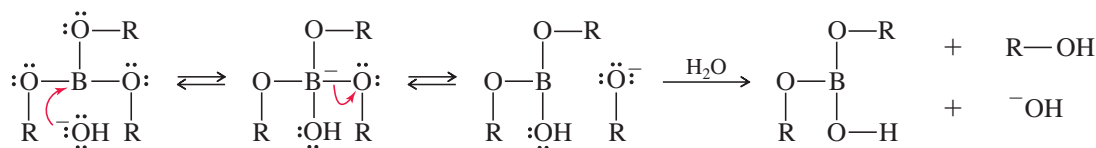
Adición del hidropéroxido y migración del grupo alquilo



Dos veces más para oxidar los otros dos grupos alquilo



Hidrólisis del éster borato

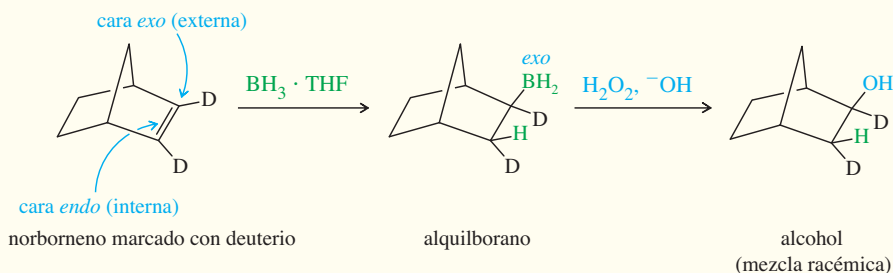


(Los otros dos grupos OR se hidrolizan de forma similar)

La hidroboración de alquenos es otro ejemplo de **reacción estereoespecífica**, en la que distintos estereoisómeros del compuesto inicial reaccionan para formar diferentes estereoisómeros del producto. El problema 8-14 considera los distintos productos formados por la hidroboración-oxidación de dos diastereómeros acíclicos.

PROBLEMA RESUELTO 8-4

Una molécula de norborneno marcada con deuterio se somete a una hidroboración-oxidación. Dé las estructuras de los intermediarios y productos.



SOLUCIÓN

La adición sin del BH_3 a través del enlace doble del norborneno ocurre principalmente desde la cara externa (exo) más accesible del enlace doble. La oxidación genera un producto con el átomo de hidrógeno y el grupo hidroxilo en posiciones exo. (La cara interna menos accesible del enlace doble se conoce como cara endo).

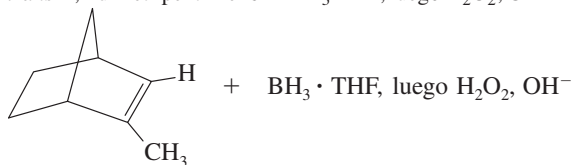
PROBLEMA 8-12

En la hidroboración del 1-metilciclopenteno que vimos en el problema resuelto 8-3, los reactivos son aquirales y los productos son quirales. El producto es una mezcla racémica de *trans*-2-metilciclopentanol, pero sólo se muestra un enantiómero. Muestre cómo se forma el otro enantiómero.

PROBLEMA 8-13

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones. Incluya la estereoquímica donde sea aplicable.

- (a) 1-metilciclohepteno + $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, luego H_2O_2 , OH^-
 (b) *trans*-4,4-dimetilpent-2-eno + $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, luego H_2O_2 , OH^-
 (c)

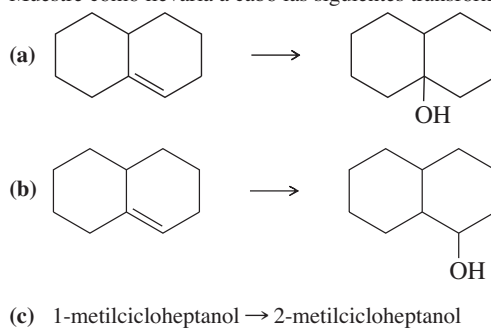


PROBLEMA 8-14

- (a) Cuando el (*Z*)-3-metilhex-3-eno experimenta una hidroboración-oxidación, se forman dos productos isoméricos. Dé sus estructuras y marque cada átomo de carbono asimétrico como (*R*) o (*S*). ¿Cuál es la relación entre esos isómeros?
 (b) Repita el inciso (a) con (*E*)-3-metilhex-3-eno. ¿Cuál es la relación entre los productos formados a partir de (*Z*)-3-metilhex-3-eno y aquellos formados a partir de (*E*)-3-metilhex-3-eno?

PROBLEMA 8-15

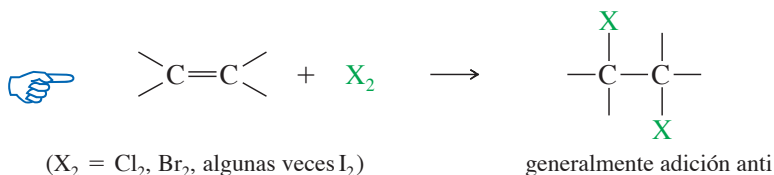
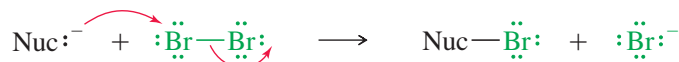
Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones.

**PROBLEMA 8-16**

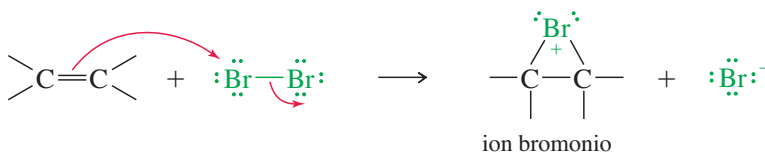
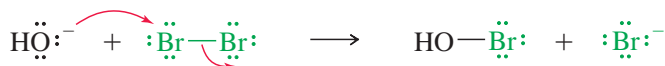
- (a) Cuando se adiciona HBr a través del enlace doble del 1,2-dimetilciclopenteno, el producto es una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Muestre por qué esta adición no es estereoespecífica.
- (b) Cuando el 1,2-dimetilciclopenteno experimenta una hidrobromación-oxidación, predomina un diastereómero del producto. Muestre por qué esta adición es estereoespecífica y prediga la estereoquímica del producto principal.

8-8

Los halógenos se adicionan a los alquenos para formar dihaluros vecinales.

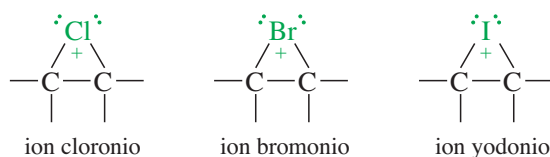
Adición de
halógenos a
alquenos**8-8A** Mecanismo de adición de halógenoUna molécula de halógeno (Br₂, Cl₂ o I₂) es electrofílica; un nucleófilo puede reaccionar con un halógeno, desplazando un ion haluro:

En este ejemplo, el nucleófilo ataca al núcleo electrofílico de un átomo de bromo, y el otro bromo funciona como el grupo saliente, partiendo como ion bromuro. Muchas reacciones coinciden con este patrón general, por ejemplo:



En la última reacción, los electrones pi de un alqueno atacan a la molécula de bromo, y expulsan al ion bromuro. El resultado es un **ion bromonio**, el cual contiene un anillo de tres miembros con una carga positiva sobre el átomo de bromo. Este ion bromonio es parecido en estructura al ion mercurinio que estudiamos en la sección 8-5. Reacciones similares con otros halógenos forman **iones halonio**. A continuación aparecen las estructuras de un **ion cloronio** uno **bromonio** y uno **yodonio**.

Ejemplos



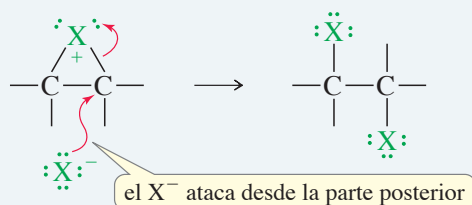
A diferencia de un carbocatión normal, todos los átomos de un ion halonio tienen octetos completos. Sin embargo, el anillo de tres miembros tiene una considerable tensión en el anillo, la cual, combinada con una carga positiva sobre el átomo electronegativo del halógeno, hace al ion halonio muy electrofílico. El ataque de un nucleófilo, como un ion haluro, abre al ion halonio para formar un producto estable.

MECANISMO 8-7 Adición de halógenos a alquenos

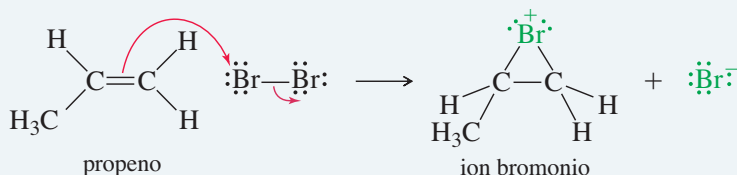
Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion halonio.



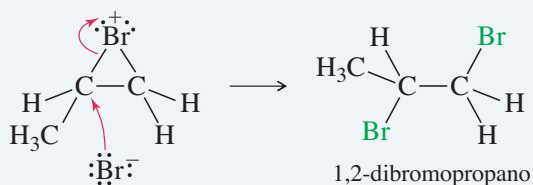
Paso 2: el ion haluro abre el ion halonio.

EJEMPLO: adición de Br_2 a propeno.

Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion bromonio.



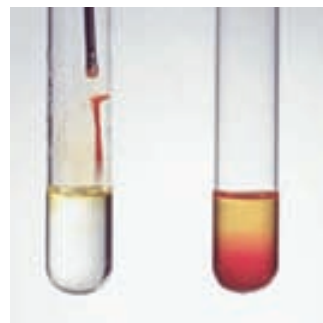
Paso 2: el ion bromuro abre el ion bromonio.



El cloro y el bromo se adicionan a los alquenos mediante el mecanismo del ion halonio. La yodación se utiliza con menos frecuencia, ya que los productos diyoduro se descomponen con facilidad. Cualquier disolvente que se utilice debe ser inerte para los halógenos; el cloruro de metileno (CH_2Cl_2), cloroformo (CHCl_3) y tetracloruro de carbono (CCl_4) son las opciones más frecuentes.

La adición de bromo se ha utilizado como una prueba química sencilla para detectar la presencia de enlaces dobles olefinicos. Una disolución de bromo en tetracloruro de carbono es de co-

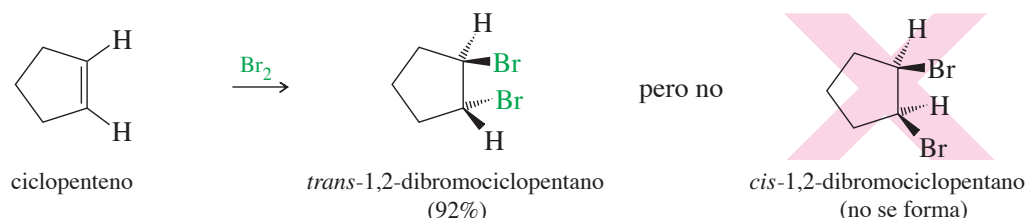
Cuando se adiciona una disolución de bromo (café rojizo) al ciclohexeno, el color del bromo rápidamente desaparece, ya que el bromo se adiciona a través del enlace doble. Cuando se adiciona bromo al ciclohexano (derecha), el color persiste, ya que no ocurre reacción alguna.



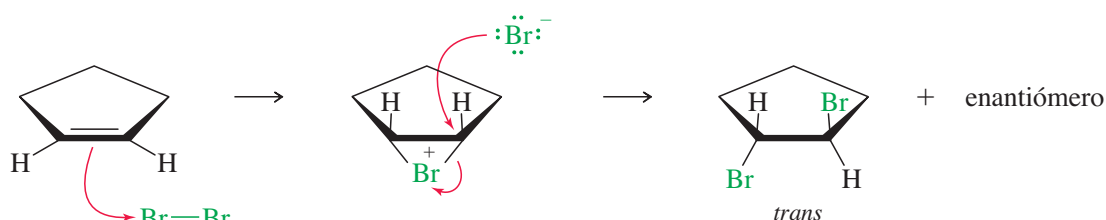
lor rojo intenso. Cuando esta disolución se adiciona a un alqueno, el color rojo del bromo desaparece (decimos que se “decolora”) y la disolución se vuelve clara e incolora. (Aunque hay otros grupos funcionales que decoloran al bromo, pocos lo hacen tan rápido como los alquenos).

8-8B Estereoquímica de la adición de halógenos

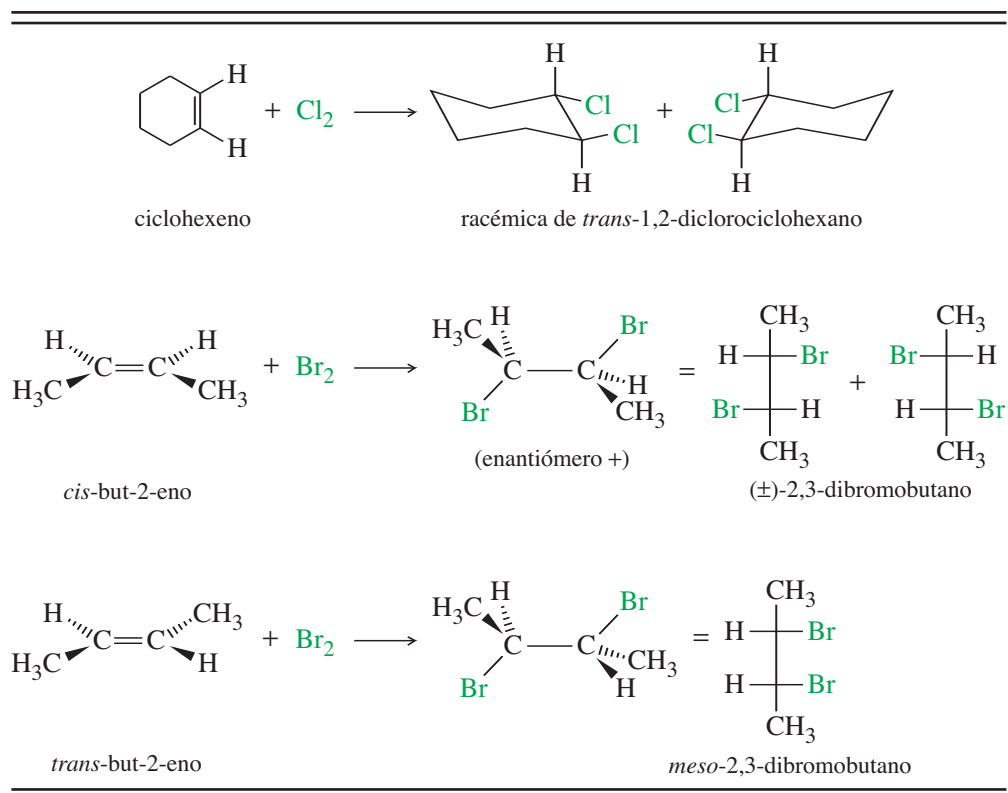
La adición de bromo al ciclopenteno es una **adición anti** estereoespecífica.



Del mecanismo del ion bromonio resulta una estereoquímica anti. Cuando un nucleófilo ataca a un ion halonio, debe hacerlo desde la parte posterior, de modo similar al desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$. Este ataque por la parte posterior garantiza la estereoquímica anti de la adición.



La adición de halógenos es otro ejemplo de reacciones estereoespecíficas, en las que diferentes estereoisómeros de la materia prima producen diferentes estereoisómeros del producto. La figura 8-4 presenta más ejemplos de la adición anti de halógenos a alquenos.



■ FIGURA 8-4

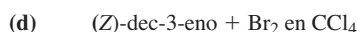
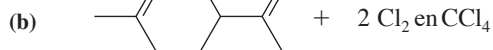
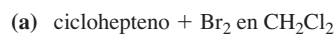
Ejemplos de adición anti de halógenos a alquenos. La adición anti estereoespecífica genera estereoisómeros predecibles de los productos.

PROBLEMA 8-17

Proponga mecanismos que expliquen la estereoquímica de los productos observados de la adición de bromo a *cis*- y *trans*-but-2-eno (figura 8-4). ¿Por qué se forman dos productos a partir del isómero *cis*, pero sólo uno del *trans*? (Construir modelos será de utilidad).

PROBLEMA 8-18

Proponga mecanismos y prediga los productos principales de las siguientes reacciones. Incluya la estereoquímica cuando sea apropiado.

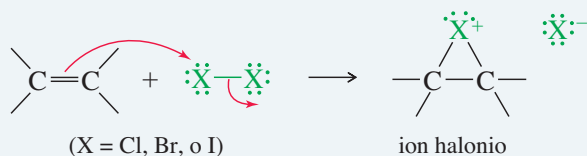
**Consejo** para resolver problemas

Los modelos son útiles siempre que la estereoquímica esté involucrada. Escriba estructuras completas, incluyendo todos los enlaces y cargas, cuando escriba mecanismos.

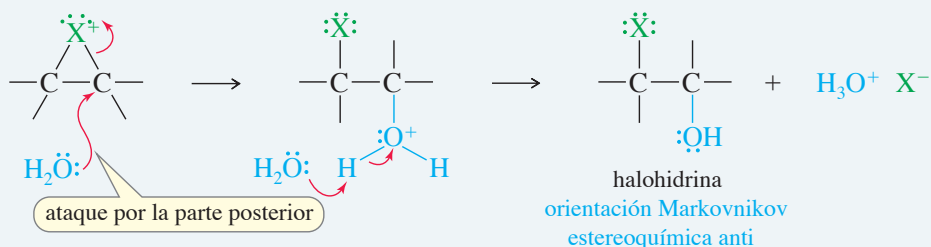
Una **halohidrina** es un alcohol con un halógeno en el átomo de carbono adyacente. En presencia de agua, los halógenos se adicionan a los alquenos para formar halohidrinas. El halógeno electrofílico se adiciona al alqueno para formar un ion halonio, el cual también es electrofílico. El agua actúa como un nucleófilo para abrir el ion halonio y formar la halohidrina.

8-9**Formación de halohidrinas****MECANISMO 8-8****Formación de halohidrinas**

Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion halonio.

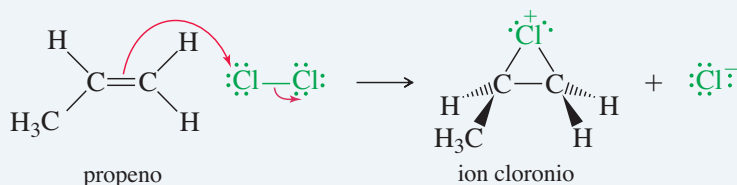


Paso 2: el agua abre el ion halonio; la desprotonación genera la halohidrina.



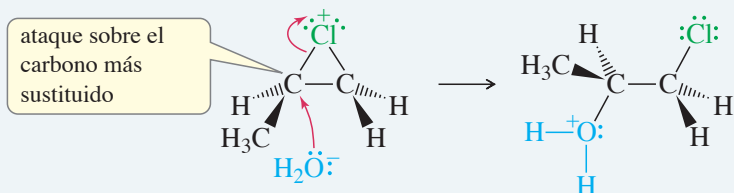
EJEMPLO: adición de Cl₂ a propeno en agua.

Paso 1: el ataque electrofílico forma un ion cloronio.

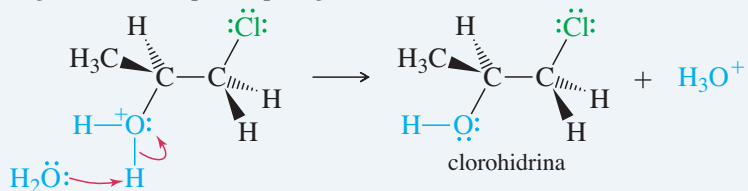


(Continúa)

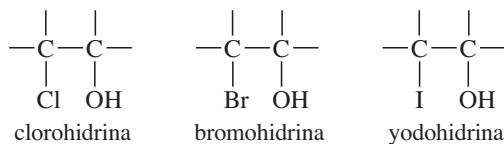
Paso 2: el ataque del agua por la parte posterior abre el ion cloronio.



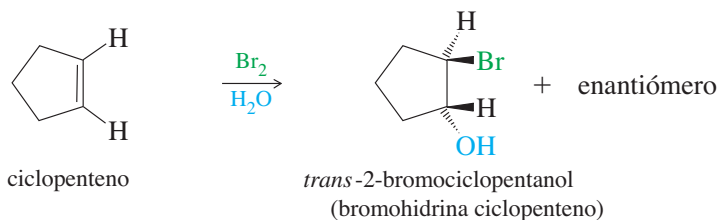
Paso 3: el agua elimina un protón para generar la clorohidrina.



Cuando ocurre la halogenación sin disolvente o con un disolvente inerte como el tetracloruro de carbono (CCl_4) o cloroformo (CHCl_3), sólo el ion haluro está disponible como nucleófilo para atacar al ion halonio. El resultado es un dihaluro. Sin embargo, cuando un alqueno reacciona con un halógeno en presencia de un disolvente nucleofílico como el agua, una molécula de disolvente es el nucleófilo más probable para atacar al ion halonio. Cuando una molécula de agua ataca al ion halonio, el producto final es una halohidrina, con un halógeno en un átomo de carbono y un grupo hidroxilo en el carbono adyacente. El producto puede ser una *clorohidrina*, una *bromohidrina* o una *yodohidrina*, de acuerdo con el halógeno.



Estereoquímica de la formación de halohidrin Debido a que el mecanismo involucra un ion halonio, la estereoquímica de la adición es anti, como en la halogenación. Por ejemplo, la adición de agua de bromo al ciclopenteno produce *trans*-2-bromociclopentanol, el producto de una adición anti a través del enlace doble.



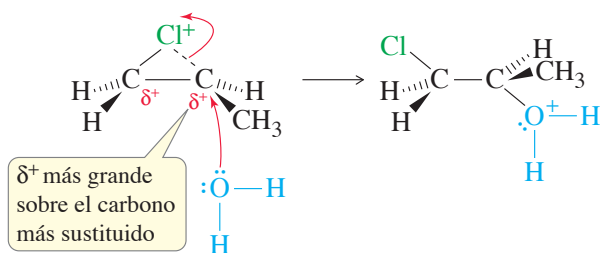
PROBLEMA 8-19

Proponga un mecanismo para la adición de agua de bromo al ciclopenteno, siendo cuidadoso de mostrar por qué se genera el producto *trans* y cómo se forman los dos enantiómeros.

Orientación de formación de halohidrin Aun cuando el ion halonio está involucrado, en lugar de un carbocatión, la versión ampliada de la regla de Markovnikov aplica a la formación de halohidrin. Cuando el propeno reacciona con agua de cloro, el producto principal tiene al electrófilo (el átomo de cloro) enlazado al carbono menos sustituido del enlace doble. El nucleófilo (el grupo hidroxilo) está enlazado al carbono más sustituido.



La orientación Markovnikov observada en la formación de halohidrinas se explica mediante la estructura del ion halonio intermediario. Los dos átomos de carbono enlazados al halógeno tienen cargas parciales positivas, con una carga más grande (y en enlace más débil con el halógeno) sobre el átomo de carbono más sustituido (figura 8-5). El nucleófilo (agua) ataca a este átomo de carbono más electrofílico y más sustituido. El resultado es tanto una estereoquímica anti, como una orientación Markovnikov.



■ FIGURA 8-5

Orientación de formación de halohidrinas. El carbono más sustituido del ion cloronio tiene una carga más positiva que el carbono menos sustituido. El ataque del agua ocurre sobre el carbono más sustituido para generar el producto Markovnikov.

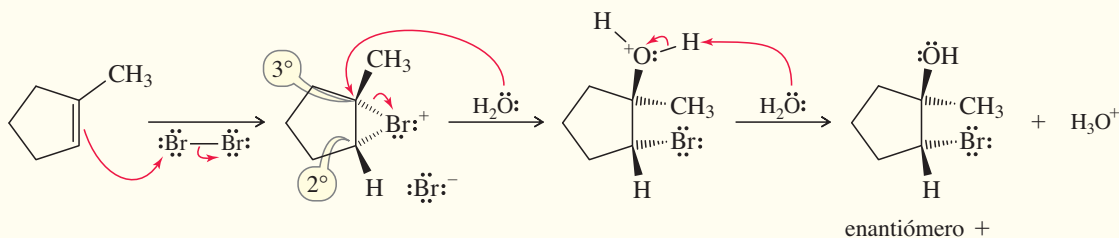
Este mecanismo de ion halonio puede utilizarse para explicar y predecir una amplia variedad de reacciones tanto en disolventes nucleofílicos como en no nucleofílicos. El mecanismo del ion halonio es similar al mecanismo del ion mercurinio para la oximercuración de un alqueno, y ambos generan la orientación Markovnikov (sección 8-5).

PROBLEMA RESUELTO 8-5

Proponga un mecanismo para la reacción de 1-metilciclopenteno con agua de bromo.

SOLUCIÓN

El 1-metilciclopenteno reacciona con bromo para generar un ion bromonio. El ataque del agua podría ocurrir en el carbono secundario o en el carbono terciario del ion bromonio. El ataque en realidad ocurre en el carbono más sustituido, el cual tiene más carga positiva. El producto se forma como una mezcla racémica.

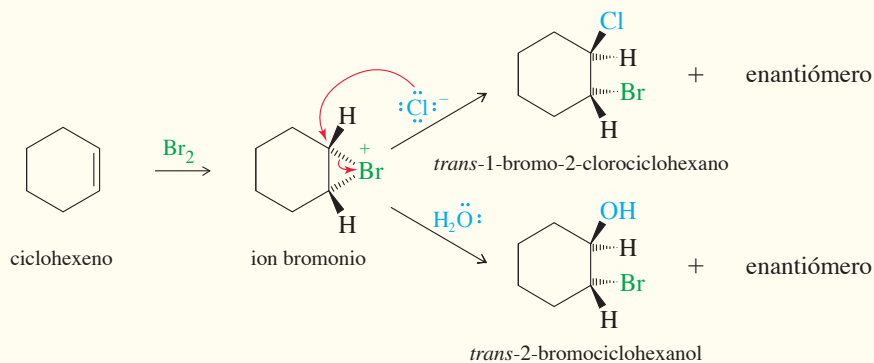


PROBLEMA RESUELTO 8-6

Cuando el ciclohexeno reacciona con bromo en cloruro de sodio acuoso, el resultado es una mezcla de *trans*-2-bromociclohexanol y *trans*-1-bromo-2-clorociclohexano. Proponga un mecanismo que explique estos dos productos.

SOLUCIÓN

El ciclohexeno reacciona con bromo para generar un ion bromonio, el cual reaccionará con cualquier nucleófilo disponible. Los nucleófilos más abundantes en una disolución acuosa de cloruro de sodio son iones cloruro y agua. El ataque del agua genera la bromohidrina y el ataque del cloro genera el dihaluro. Cualquiera de estos ataques produce una estereoquímica anti.



PROBLEMA 8-20

Las soluciones de los problemas resueltos 8-5 y 8-6 sólo mostraron cómo se forma un enantiómero del producto. Para cada producto, muestre cómo una reacción igualmente probable forma el otro enantiómero.

PROBLEMA 8-21

Prediga los productos principales de cada reacción. Incluya la estereoquímica cuando sea apropiado.

- (a) 1-metilciclohexeno + $\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (b) 2-metilbut-2-eno + $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$
 (c) *cis*-but-2-eno + $\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (d) *trans*-but-2-eno + $\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$
 (e) 1-metilciclopenteno + Br_2 en disolución acuosa saturada de NaCl

PROBLEMA 8-22

Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones sintéticas.

- (a) 3-metilpent-2-eno $\rightarrow$ 2-cloro-3-metilpentan-2-ol
 (b) clorociclohexano $\rightarrow$ *trans*-2-clorociclohexanol
 (c) 1-metilciclopentanol $\rightarrow$ 2-cloro-1-metilciclopentanol

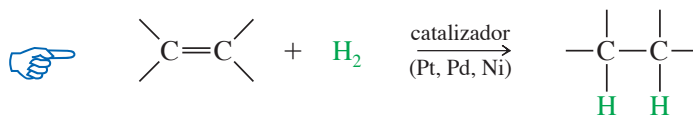
Consejo para resolver problemas

La apertura del ion halonio es impulsada por su naturaleza electrofílica. El nucleófilo débil ataca al carbono que tiene una mayor carga positiva.

8-10

Hidrogenación catalítica de los alquenos

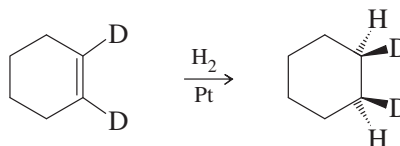
Aunque ya hemos mencionado la **hidrogenación catalítica** (secciones 7-7 y 8-1), ahora consideraremos con más detalle el mecanismo y la estereoquímica. La hidrogenación de un alqueno es formalmente una reducción, con H_2 adicionándose a través del enlace doble para formar un alcano. El proceso por lo general requiere un catalizador que contenga Pt, Pd o Ni.

*Ejemplo*

Para la mayoría de los alquenos, la hidrogenación ocurre a temperatura ambiente, utilizando hidrógeno gaseoso a presión atmosférica. El alqueno por lo general está disuelto en un alcohol, un alcano, o ácido acético. Se adiciona una pequeña cantidad de catalizador de platino, paladio o níquel, y el recipiente se sacude o agita mientras la reacción se lleva a cabo. La hidrogenación en realidad ocurre en la superficie del metal, donde la disolución líquida del alqueno entra en contacto con el hidrógeno y el catalizador.

El hidrógeno gaseoso se adsorbe sobre la superficie de estos catalizadores metálicos, y el catalizador debilita el enlace $\text{H}-\text{H}$. De hecho, si se mezcla H_2 y D_2 en presencia de un catalizador de platino, los dos isótopos se revuelven con rapidez para producir una mezcla aleatoria de HD , H_2 y D_2 . (No se presenta esta mezcla en ausencia del catalizador.) La hidrogenación es un ejemplo de **catálisis heterogénea**, ya que el catalizador (sólido) está en una fase distinta a la de la disolución reactiva. Por el contrario, la **catálisis homogénea** involucra reactivos y catalizadores en la misma fase, como en la deshidratación de un alcohol catalizada por ácido.

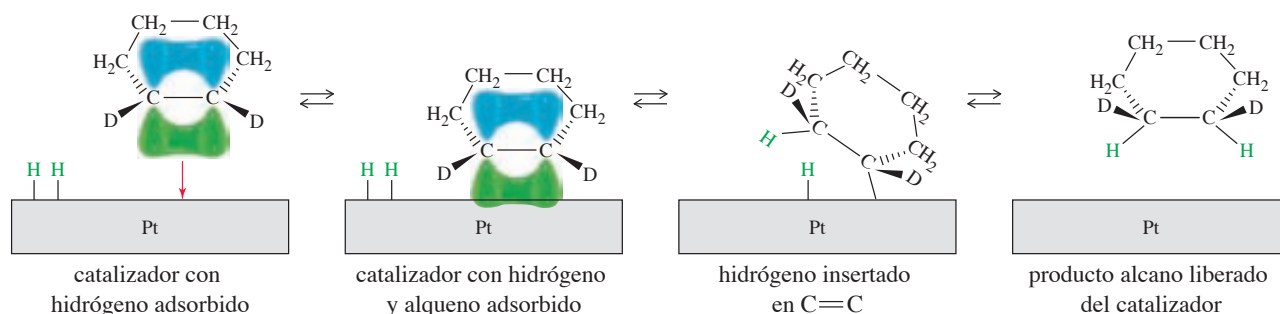
Como los dos átomos de hidrógeno se adicionan desde una superficie sólida, lo hacen con una estereoquímica **sin**. Por ejemplo, cuando se hace reaccionar 1,2-dideuteriociclohexeno con hidrógeno gaseoso sobre un catalizador, el producto es el isómero *cis* que resulta de la adición *sin* (figura 8-6).



Una cara del enlace π del alqueno se une al catalizador, el cual tiene hidrógeno adsorbido sobre su superficie. El hidrógeno se inserta en el enlace π , y el producto se libera del catalizador. Los dos átomos de hidrógeno se adicionan a la cara del enlace doble que forma un complejo con el catalizador.



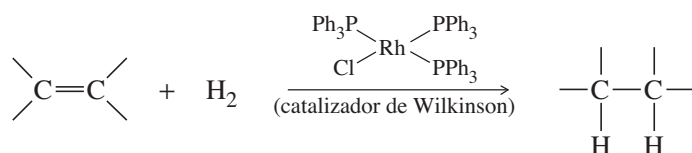
El aparato de hidrogenación de Parr agita el recipiente de reacción (que contiene al alqueno y al catalizador sólido), mientras un cilindro presurizado suministra hidrógeno.



■ FIGURA 8-6

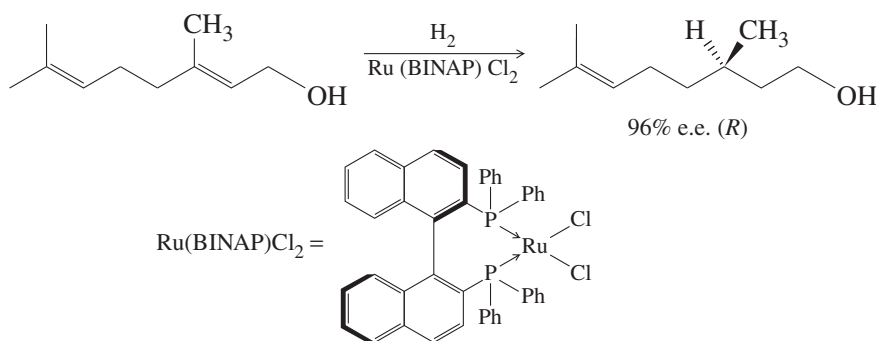
Estereoquímica sin en la hidrogenación catalítica. Un catalizador sólido heterogéneo adiciona dos átomos de hidrógeno a la misma cara del enlace pi (estereoquímica sin).

Los catalizadores homogéneos, como el *catalizador de Wilkinson*, también catalizan la hidrogenación de enlaces dobles carbono-carbono.



El catalizador de Wilkinson no es quiral, pero sus ligantes trifenilfosfina (PPh₃) pueden ser sustituidos por ligantes quirales para producir catalizadores quirales que sean capaces de convertir materias primas ópticamente inactivas en productos ópticamente activos. Dicho proceso se conoce como **inducción asimétrica** o **síntesis enantioselectiva**. Por ejemplo, la figura 8-7 muestra un complejo quiral de rutenio, catalizando una hidrogenación enantioselectiva de un enlace doble carbono-carbono para producir un enantiómero en gran exceso. Debido a que el catalizador es quiral, los estados de transición que dan pie a los dos enantiómeros del producto son diastereoméricos. Tienen energías distintas y el estado de transición que conduce al enantiómero (*R*) se favorece. Ryoji Noyori y William Knowles compartieron el Premio Nobel de Química 2001 por su trabajo sobre reacciones de hidrogenación catalizadas quiralmente.

La síntesis enantioselectiva es muy importante en la industria farmacéutica, ya que es probable que sólo un enantiómero de un medicamento quiral tenga el efecto deseado. Por ejemplo, la levodopa [(–)-dopa o *l*-dopa] se utiliza en pacientes con enfermedad de Parkinson para contrarrestar una deficiencia de dopamina, uno de los neurotransmisores del cerebro. La dopamina por sí misma es inútil como medicamento, ya que no puede cruzar la “barrera hema-to-encefálica”; es decir, no puede entrar en el líquido cefalorraquídeo desde el torrente sanguíneo. Por otra parte, la (–)-dopa es un aminoácido relacionado con la tirosina. Ésta cruza la

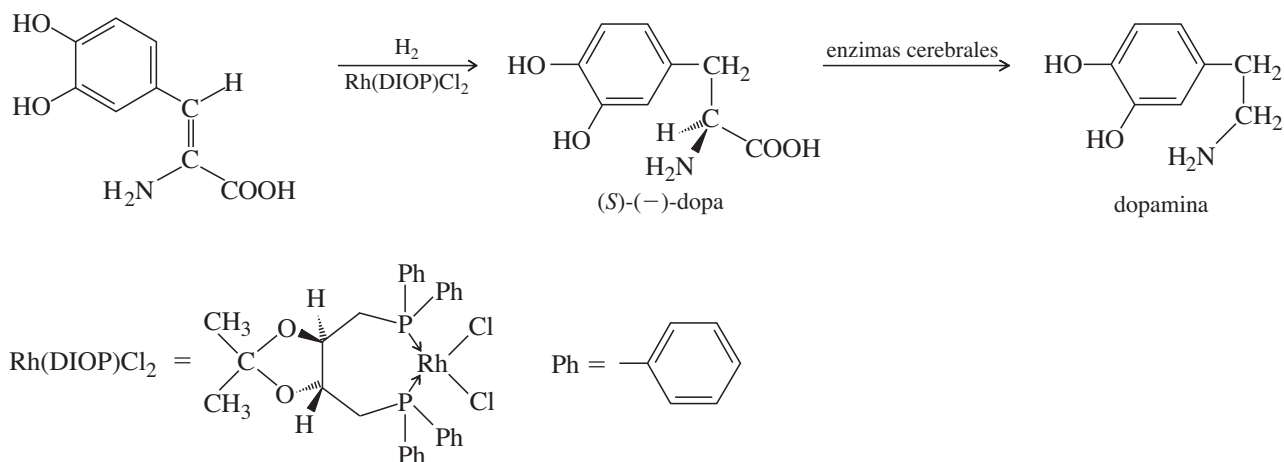


■ FIGURA 8-7

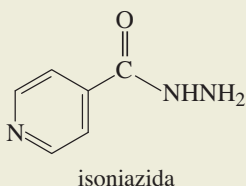
Catalizadores para hidrohalogenación quiral. Las fosfinas de rodio y rutenio son catalizadores homogéneos efectivos para la hidrogenación. Los ligantes quirales pueden enlazarse para lograr una inducción asimétrica, la creación de un nuevo carbono asimétrico, principalmente como un enantiómero.

barrera hematoencefálica hacia el líquido cefalorraquídeo, donde experimenta una conversión enzimática para volverse dopamina. Sólo el enantiómero (–) de la dopa puede transformarse en dopamina; el otro enantiómero, (+), es tóxico para el paciente.

El enantiómero correcto puede sintetizarse a partir de una materia prima aquiral, por medio de la hidrohalogenación catalítica con un complejo de rodio con un ligante quirral llamado DIOP. Dicha síntesis enantioselectiva es más eficiente que preparar una mezcla racémica, separarla en enantiómeros y descartar el enantiómero no deseado.



La reducción enzimática de un enlace doble es un paso clave en la formación de un ácido graso que al final se incorpora a la pared celular de la bacteria que causa la tuberculosis. La isoniazida, un medicamento contra esta enfermedad, bloquea esta enzima y evita la reducción del enlace doble. Sin una pared celular intacta, la bacteria muere.

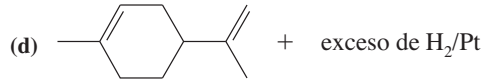
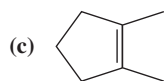


PROBLEMA 8-23

Dé el producto principal esperado para cada reacción, incluya la estereoquímica cuando sea aplicable.

(a) but-1-eno + H_2/Pt

(b) *cis*-but-2-eno + H_2/Ni



PROBLEMA 8-24

Uno de los componentes principales del aceite de limón es el *limoneno*, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$. Cuando el limoneno se hace reaccionar con un exceso de hidrógeno y un catalizador de platino, el producto es un alcano de fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{20}$. ¿Qué puede concluir sobre la estructura del limoneno?

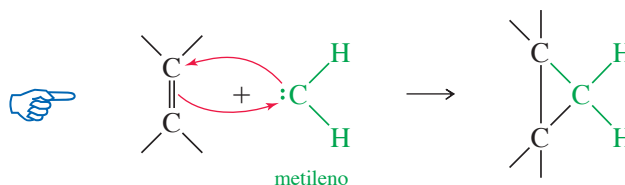
PROBLEMA 8-25

El ligante quirral BINAP que aparece en la figura 8-7 no tiene átomos de carbono asimétricos. Explique cómo es que este ligante es quirral.

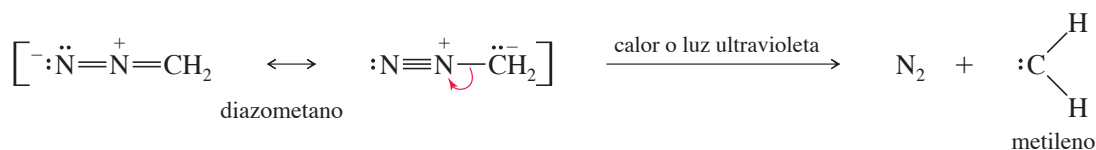
8-11

Adición de carbenos a alquenos

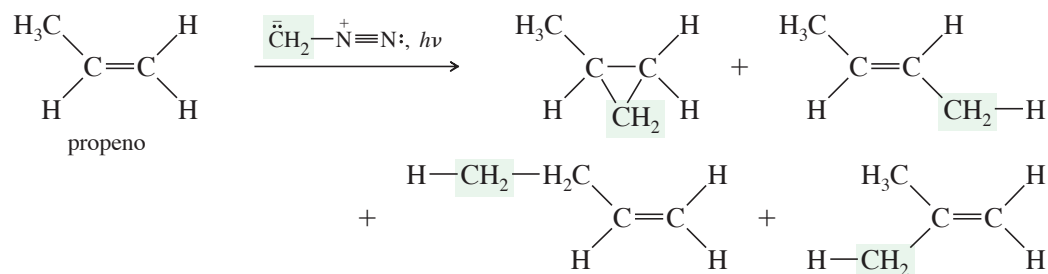
El metileno ($:\text{CH}_2$) es el más simple de los **carbenos**: reactivos intermediarios sin carga, que tienen un átomo de carbono con dos enlaces y dos electrones no enlazados. Como el borano (BH_3), el metileno es un electrófilo potente debido a que no tiene un octeto completo. Éste se adiciona al enlace pi, rico en densidad electrónica, de un alqueno para formar un ciclopropano.



El calentamiento o fotólisis del diazometano produce nitrógeno gaseoso y metileno:

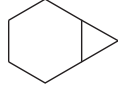


Cuando se adiciona diazometano a los enlaces dobles, surgen dos problemas. Primero, es demasiado tóxico y explosivo. Un reactivo más seguro sería más conveniente para el uso rutinario. Segundo, el metileno generado a partir del diazometano es tan reactivo, que se inserta tanto en enlaces C—H, como en enlaces C=C. Por ejemplo, en la reacción de propeno con metileno generado con diazometano, se forman varios productos secundarios.

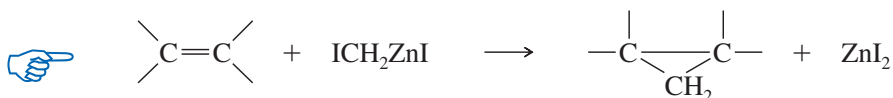


PROBLEMA 8-26

Muestre cómo la inserción de metileno en un enlace de ciclohexeno puede producir los siguientes compuestos.

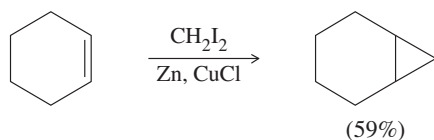
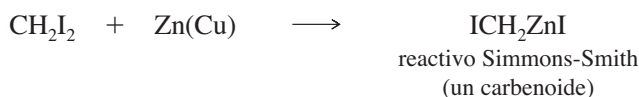
- (a) norcarano,  (b) 3-metilciclohexeno
- (c) 1-metilciclohexeno

8-11A Reacción de Simmons-Smith



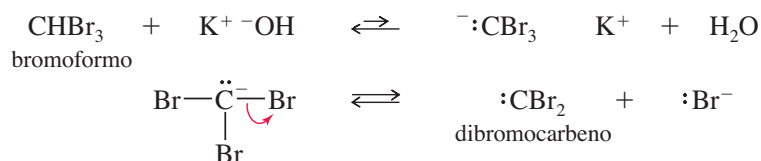
Dos químicos de DuPont descubrieron un reactivo que convierte alquenos en ciclopropanos, con mejores rendimientos que el diazometano y con menos reacciones secundarias. La **reacción Simmons-Smith**, llamada así en su honor, es una de las mejores formas de preparar ciclopropanos.

El reactivo Simmons-Smith se produce adicionando yoduro de metileno al “par zinc-cobre” (polvo de zinc que ha sido activado con una impureza de cobre). El reactivo seguramente se parece al yoduro de yodometilzinc, ICH_2ZnI . Este tipo de reactivo se llama *carbenoide*, porque reacciona de forma muy similar a un carbeno, pero en realidad no contiene un átomo de carbono divalente.



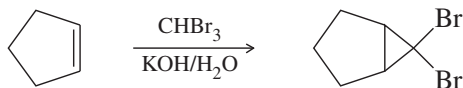
8-11B Formación de carbenos por eliminación alfa

Los carbenos también se forman mediante reacciones de compuestos halogenados con bases. Si un átomo de carbono tiene enlaces al menos con un hidrógeno y a suficientes átomos de halógeno para hacer al hidrógeno ligeramente ácido, es posible que forme un carbeno. Por ejemplo, el bromoformo (CHBr_3) reacciona con una disolución acuosa de hidróxido de potasio al 50 por ciento, para formar dibromocarbano.

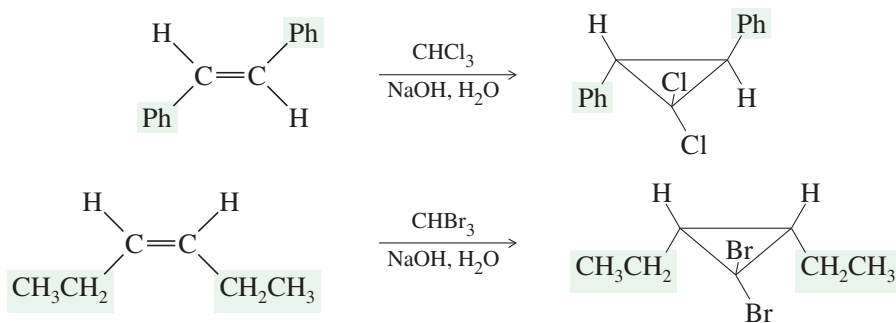


Esta deshidrohalogenación se conoce como **eliminación alfa** (eliminación α) ya que el hidrógeno y el halógeno salen del mismo átomo de carbono. Las deshidrohalogenaciones más comunes (para formar alquenos) se conocen como **eliminaciones beta**, ya que el hidrógeno y el halógeno salen de átomos de carbono adyacentes.

El dibromocarbano formado a partir de CHBr_3 puede adicionarse a un enlace doble para formar un dibromociclopropano.

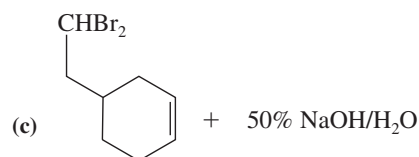
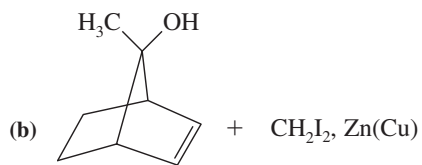


Los productos de estas ciclopropanaciones mantienen cualquier estereoquímica, *cis* o *trans*, de los reactivos.

**PROBLEMA 8-27**

Prediga los productos de adición, carbenos, de las siguientes reacciones.

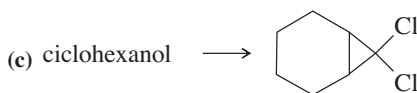
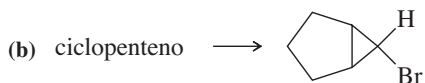
(a) ciclohexeno + CHCl_3 , $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ al 50%



PROBLEMA 8-28

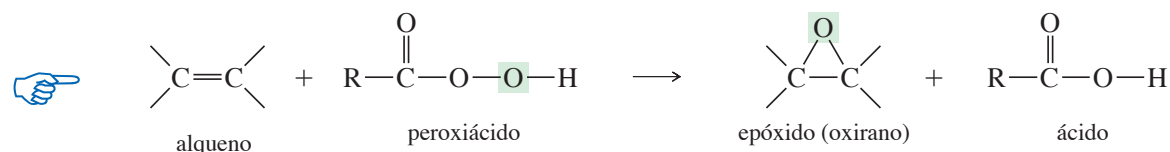
Muestre cómo llevaría a cabo cada una de las siguientes conversiones sintéticas.

(a) *trans*-but-2-eno $\rightarrow$ *trans*-1,2-dimetilciclopropano

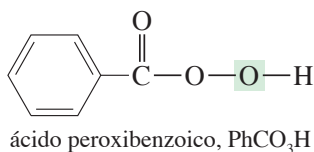
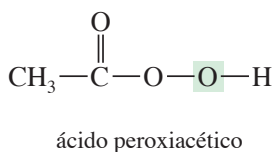
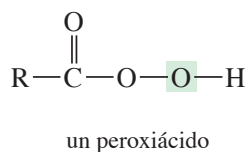
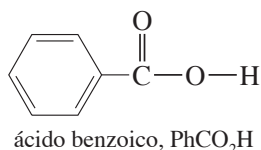
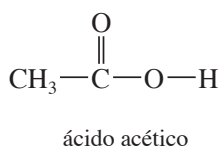
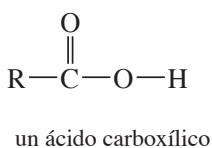


Algunas de las reacciones más importantes de los alquenos involucran una oxidación. Cuando hablamos de oxidación, por lo general implicamos reacciones que forman enlaces carbono-oxígeno. (Los halógenos son agentes oxidantes, y la adición de una molécula de halógeno a través de un enlace doble también es formalmente una oxidación.) Las oxidaciones son muy importantes, ya que muchos grupos funcionales comunes contienen oxígeno y las oxidaciones de los alquenos son algunos de los mejores métodos para adicionar oxígeno a las moléculas orgánicas. Consideraremos métodos de epoxidación, hidroxilación y ruptura oxidativa de los enlaces dobles de alquenos.

Un **epóxido** es un éter cíclico de tres miembros, también conocido como **oxirano**. Los epóxidos son intermediarios sintéticos valiosos que se utilizan para convertir alquenos en una variedad de grupos funcionales. Un alqueno se convierte en un epóxido a través de un **peroxiácido**, un ácido carboxílico que tiene un átomo de oxígeno adicional en un enlace —O—O— (peroxi).



La **epoxidación** de un alqueno es claramente una oxidación, ya que se adiciona un átomo de oxígeno. Los peroxiácidos son agentes oxidantes demasiado selectivos. Algunos peroxiácidos sencillos (en ocasiones llamados *perácidos*) y sus ácidos carboxílicos correspondientes aparecen a continuación.



Un peroxiácido epoxida a un alqueno mediante una reacción electrofílica concertada, donde varios enlaces se rompen y se forman al mismo tiempo. Comenzando con el alqueno y el peroxiácido, una reacción de un paso genera directamente el epóxido y el ácido, sin intermediario alguno.

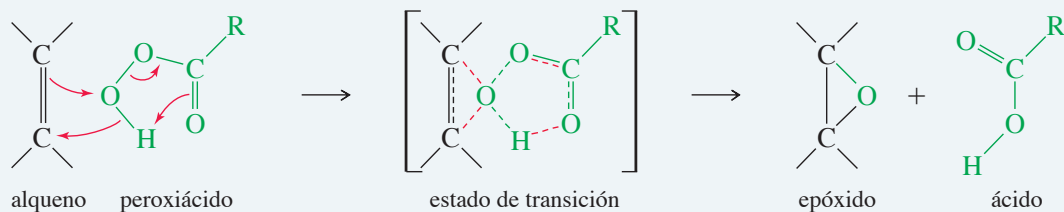
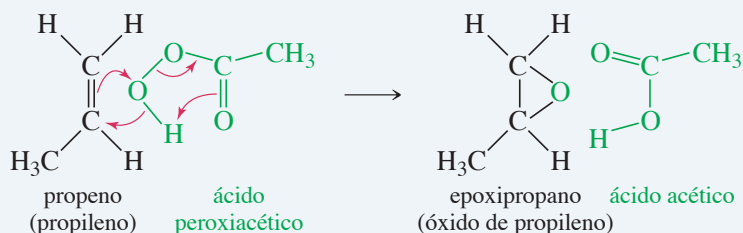
8-12

Epoxidación de alquenos

Los epóxidos con frecuencia forman parte de los componentes de productos naturales que las plantas utilizan como mecanismos de defensa contra los insectos. Por lo general, el epóxido reacciona con enzimas celulares muy importantes o con el ADN, y evita que éstos realicen sus funciones normales. Como resultado, el insecto muere.

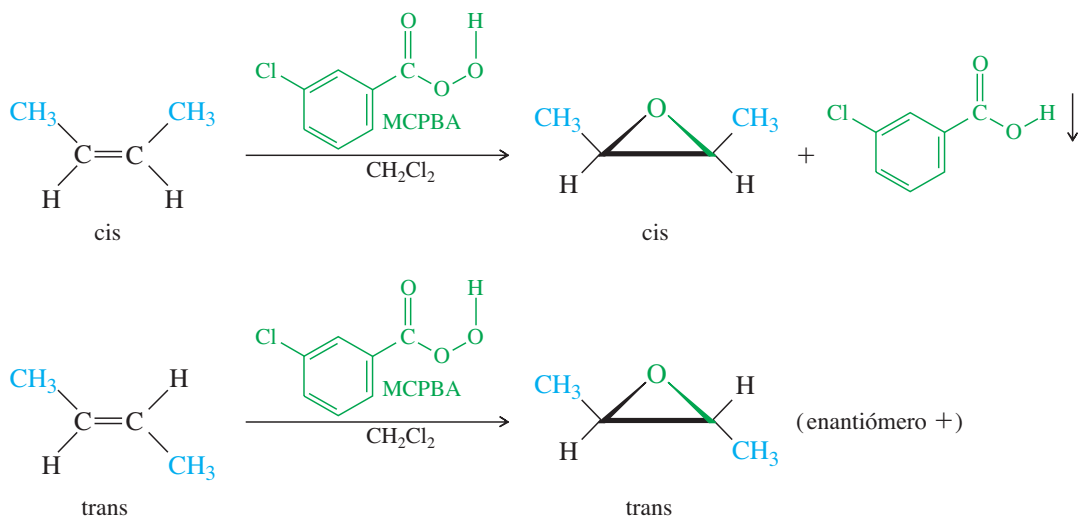
MECANISMO 8-9 Epoxidación de alquenos

Los peroxiácidos epoxidan alquenos en un proceso (concertado) de un paso.

**EJEMPLO:** epoxidación de propeno con ácido peroxiacético.

Como la epoxidación ocurre en un paso, no hay oportunidad de que la molécula del alqueno gire y cambie su geometría *cis* o *trans*. El epóxido retiene cualquier estereoquímica que esté presente en el alqueno.

Los siguientes ejemplos utilizan ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), un reactivo epoxidante común, para convertir alquenos en epóxidos que tienen la misma estereoquímica *cis* o *trans*. El MCPBA se utiliza por sus buenas propiedades de solubilidad: el peroxiácido se disuelve, y luego el ácido obtenido precipita fuera de la disolución.

**PROBLEMA 8-29**

Prediga los productos, incluida la estereoquímica cuando sea adecuado, de las epoxidaciones de los siguientes alcanos con ácido *m*-cloroperoxibenzoico.

- (a) *cis*-hex-2-eno (b) *trans*-hex-2-eno
(c) *cis*-ciclodeceno (d) *trans*-ciclodeceno

La mayoría de los epóxidos son aislados con facilidad como productos estables si la disolución no es demasiado ácida. Sin embargo, cualquier ácido moderadamente fuerte protona al epóxido. El agua ataca al epóxido protonado, abre el anillo y forma un 1,2-diol, llamado **glicol**.

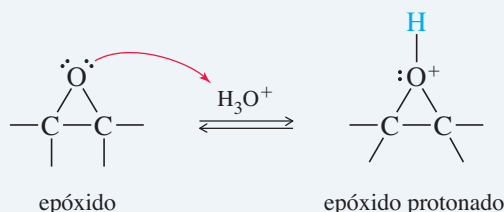
8-13

Apertura de epóxidos catalizada por ácido

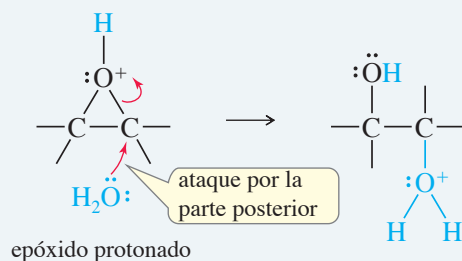
MECANISMO 8-10 Apertura de epóxidos catalizada por ácido

El paso crucial es un ataque del disolvente a la parte posterior del epóxido protonado.

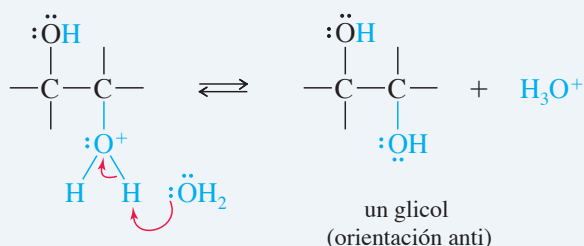
Paso 1: la protonación del epóxido lo prepara para un ataque nucleofílico.



Paso 2: el ataque del disolvente (agua) por la parte posterior, abre el anillo.

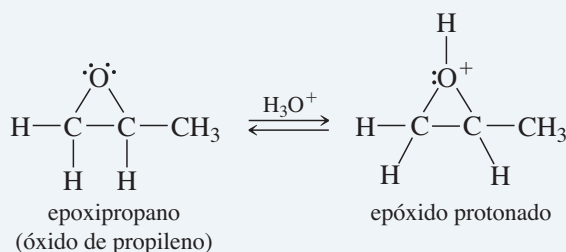


Paso 3: la desprotonación genera el producto diol.



EJEMPLO: hidrólisis del óxido de propileno (epoxipropano) catalizada por un ácido.

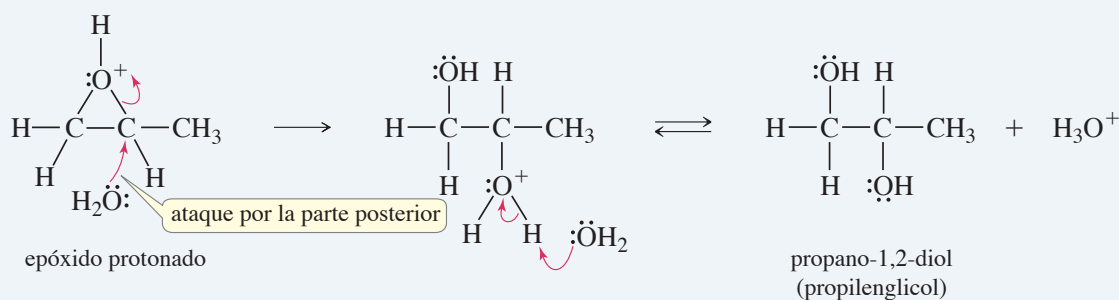
Paso 1: protonación del epóxido.



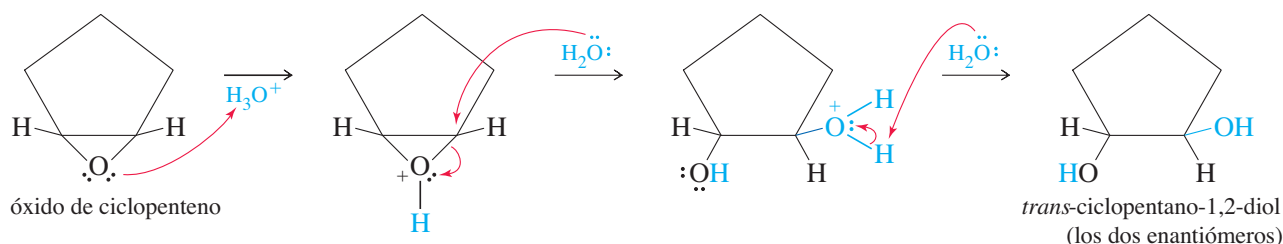
(Continúa)

El cuerpo oxida a los alquenos presentes en los medicamentos y otras sustancias en epóxidos, los cuales después son hidrolizados en dioles mediante una enzima epóxido hidrolasa. Los epóxidos más reactivos se convierten rápido en dioles solubles en agua y se eliminan a través de la orina. Las enzimas epóxido hidrolasas se utilizan a veces en la síntesis orgánica para producir dioles quirales.

Pasos 2 y 3: ataque del agua por la parte posterior, y después la desprotonación del producto.



Debido a que la formación del glicol involucra un ataque por la parte posterior del epóxido protonado, el resultado es una orientación anti de los grupos hidroxilo sobre el enlace doble. Por ejemplo, cuando el 1,2-epoxiciclopentano (“óxido de ciclopenteno”) es tratado con un ácido mineral (inorgánico) diluido, el producto es *trans*-ciclopentano-1,2-diol puro.



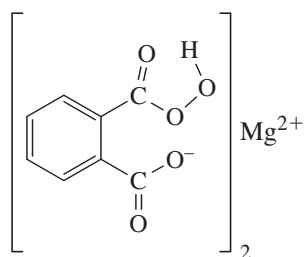
PROBLEMA 8-30

- Proponga un mecanismo para la conversión de *cis*-hex-3-eno en el epóxido (3,4-epoxihexano), y la reacción de apertura del anillo para formar el glicol, hexano-3,4-diol. En su mecanismo ponga especial atención a la estereoquímica de los intermediarios y de los productos.
- Repita el inciso (a) con *trans*-hex-3-eno. Compare los productos obtenidos a partir del *cis*- y *trans*-hex-3-eno. ¿Esta secuencia de reacción es estereoespecífica?

Los reactivos de epoxidación pueden elegirse para favorecer al epóxido o al glicol. El ácido peroxiacético se utiliza en disoluciones acuosas demasiado ácidas. La disolución ácida protona al epóxido y lo convierte en glicol. Los ácidos peroxibenzoicos son ácidos débiles que pueden utilizarse con disolventes no nucleofílicos como el tetracloruro de carbono. El ácido *m*-cloroperoxibenzoico en CCl_4 generalmente produce buenos rendimientos de epóxidos. La figura 8-8 compara los usos de estos reactivos.

PROBLEMA 8-31

El monoperoxifalato de magnesio (MMPP) epoxida los alquenos de manera muy similar al MCPBA. Sin embargo, el MMPP es más estable y más seguro para utilizarlo a gran escala y en reacciones industriales. Proponga un mecanismo para la reacción de *trans*-2-metilhept-3-eno con MMPP, y prediga la estructura de los productos.



*Monoperoxifthalato de magnesio,
MMPP*

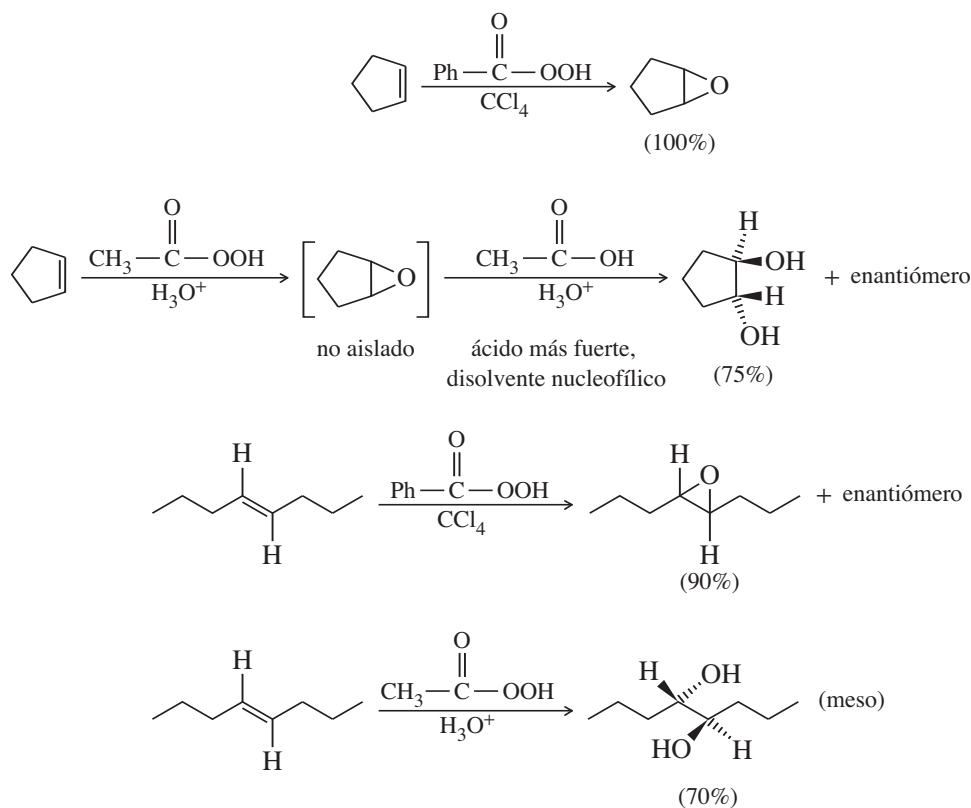
PROBLEMA 8-32

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

- cis*-hex-2-eno + MCPBA en cloroformo
- trans*-hex-3-eno + ácido peroxiacético ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$) en agua
- 1-metilciclohexeno + MMPP en etanol
- trans*-ciclodeceno + ácido peroxiacético en agua ácida
- cis*-ciclodeceno + MCPBA en CH_2Cl_2 , y luego en ácido acuoso diluido

PROBLEMA 8-33

Cuando se hace reaccionar 1,2-epoxíciclohexano (óxido de ciclohexeno) con HCl anhidro en metanol, el producto principal es *trans*-2-metoxiciclohexanol. Proponga un mecanismo que explique la formación de este producto.



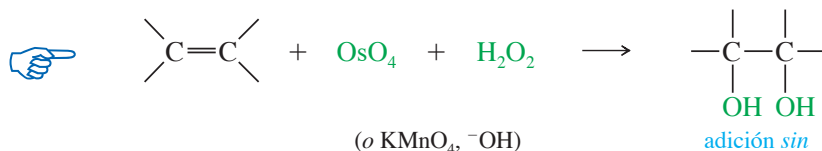
■ FIGURA 8-8

Reactivos para la epoxidación. El ácido peroxiacético se utiliza en disoluciones acuosas demasiado ácidas. Los alquenos son epoxidados y luego se abren para formar glicoles en un solo paso. Los peroxiácidos poco ácidos, como el ácido peroxibenzoico, pueden utilizarse en disoluciones no acuosas para generar buenos rendimientos de epóxidos.

Hidroxilación *sin* de alquenos

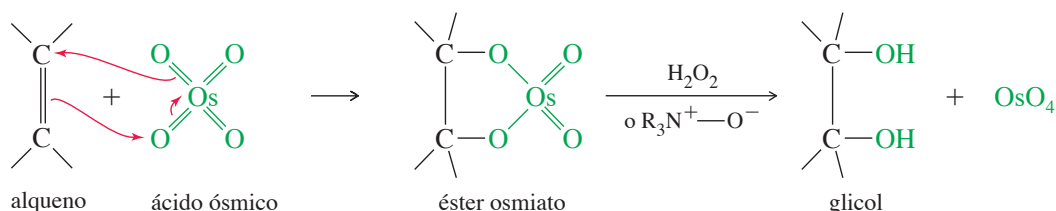
8-14

Para convertir un alqueno en un glicol se necesita la adición de un grupo hidroxilo a cada extremo del enlace doble. A esta adición se le conoce como **hidroxilación** (o **dihidroxilación**) del enlace doble. Hemos visto que la epoxidación de un alqueno, seguido de la hidrólisis ácida, produce la hidroxilación *anti* del enlace doble. También hay reactivos disponibles para la hidroxilación de alquenos con estereoquímica *syn*. Los dos reactivos más comunes para este efecto son el tetraóxido de osmio y el permanganato de potasio.

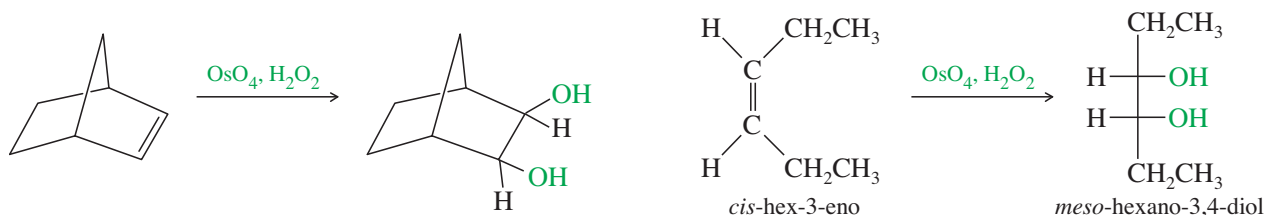
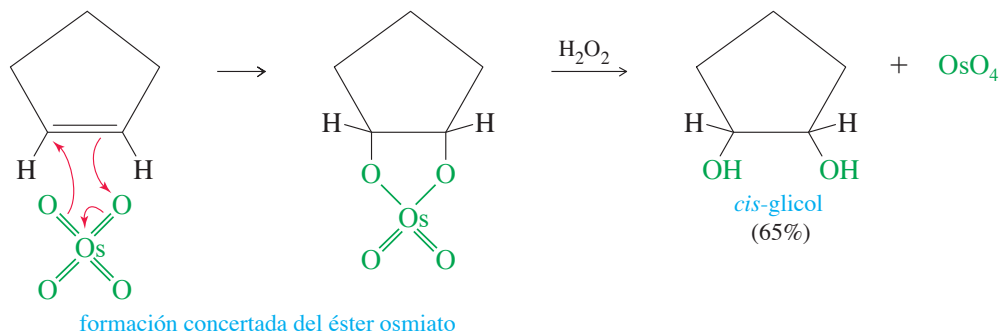


8-14A Hidroxilación con tetraóxido de osmio

El tetraóxido de osmio (OsO_4 , algunas veces llamado ácido ósmico) reacciona con alquenos en un paso concertado para formar un éster osmiato cíclico. Los agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o los óxidos de aminas terciarias ($\text{R}_3\text{N}^+ - \text{O}^-$) se utilizan para hidrolizar el éster osmiato y reoxidar el osmio a tetraóxido de osmio. El catalizador de tetraóxido de osmio regenerado continúa la hidroxilación de más moléculas del alqueno.

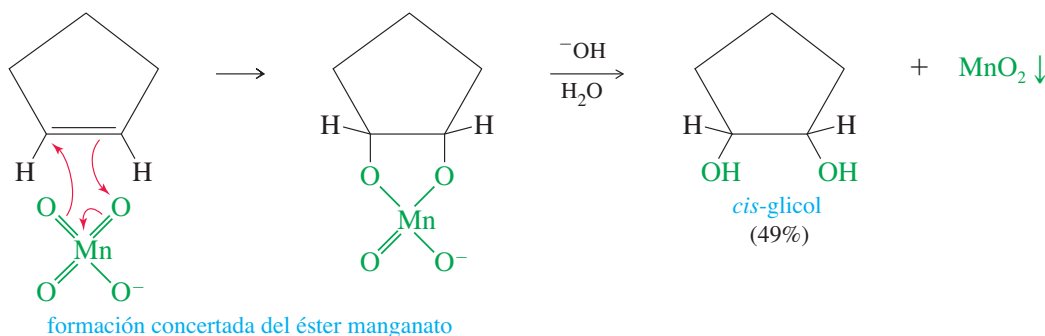


Debido a que los dos enlaces carbono-oxígeno se forman de manera simultánea con el éster osmiato cíclico, los átomos de oxígeno se adicionan a la misma cara del enlace doble; es decir, se adicionan con estereoquímica *sin*. Las siguientes reacciones muestran el uso de OsO_4 y H_2O_2 para la hidroxilación *sin* de alquenos.



8-14B Hidroxilación con permanganato

El tetraóxido de osmio es caro, muy tóxico y volátil. Una disolución diluida y fría de permanganato de potasio (KMnO_4) también hidroxila alquenos con la estereoquímica *sin*, con rendimientos ligeramente reducidos en la mayoría de los casos. Al igual que el tetraóxido de osmio, el permanganato se adiciona al enlace doble del alqueno para formar un éster cíclico: en este caso, un éster manganato. La disolución básica hidroliza el éster manganato, libera el glicol y produce un precipitado café de dióxido de manganeso, MnO_2 .



Además de su valor sintético, la oxidación de alquenos con permanganato sirve como una prueba química sencilla para detectar la presencia de un alqueno. Cuando se adiciona un alqueno a una disolución acuosa clara de color púrpura oscuro de permanganato de potasio, la disolución pierde su color púrpura, y se vuelve turbia y opaca del color café oscuro del MnO_2 . (Aunque hay otros grupos funcionales que decoloran al permanganato, pocos lo hacen tan rápido como los alquenos).

8-14C Elección de un reactivo

Para hidroxilar un alqueno con la estereoquímica *sin*, ¿cuál es el mejor reactivo: tetraóxido de osmio o permanganato de potasio? El tetraóxido de osmio proporciona mejores rendimientos, pero el permanganato es más barato y su uso es más seguro. La respuesta depende de las circunstancias.

Si contamos con 2 mg de un compuesto como materia prima y tenemos una síntesis difícil con 15 pasos por delante, entonces utilizamos tetraóxido de osmio. Un mejor rendimiento es crucial, ya que la materia prima es valiosa y cara, y se necesita poco ácido ósmico. Si la hidroxilación es el primer paso de una síntesis que involucra 5 kg de materia prima, entonces utilizamos permanganato de potasio. El costo de comprar suficiente tetraóxido de osmio resultaría prohibitivo, y manejar una gran cantidad de un reactivo tóxico y volátil sería inconveniente. En grandes escalas, podemos aceptar el bajo rendimiento de la oxidación con permanganato.

PROBLEMA 8-34

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones; incluya la estereoquímica.

- ciclohexeno + $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (fría, diluida)
- ciclohexeno + ácido peroxiacético en agua
- cis*-pent-2-eno + $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$
- cis*-pent-2-eno + ácido peroxiacético en agua
- trans*-pent-2-eno + $\text{OsO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$
- trans*-pent-2-eno + ácido peroxiacético en agua

PROBLEMA 8-35

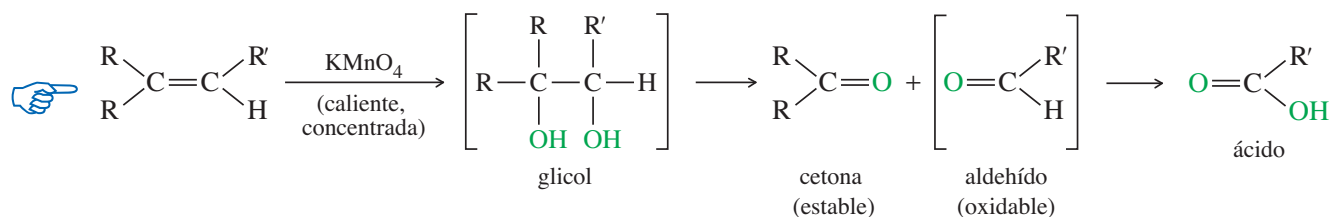
Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones.

- cis*-hex-3-eno a *meso*-hexano-3,4-diol
- cis*-hex-3-eno a (*d,l*)-hexano-3,4-diol
- trans*-hex-3-eno a *meso*-hexano-3,4-diol
- trans*-hex-3-eno a (*d,l*)-hexano-3,4-diol

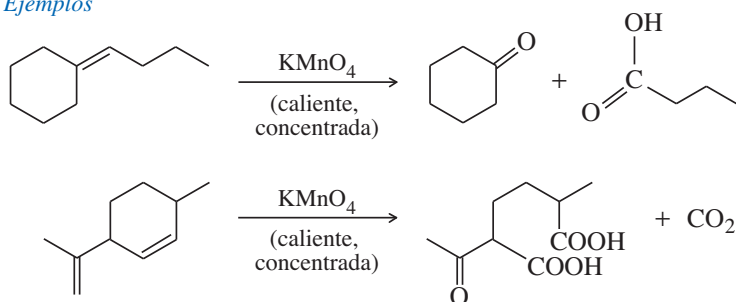
8-15 8-15A Ruptura con permanganato

Ruptura oxidativa de alquenos

En una hidroxilación con permanganato de potasio, si la disolución está caliente, es ácida o está muy concentrada, puede ocurrir la **ruptura oxidativa** del glicol. En efecto, el enlace doble se rompe en dos grupos carbonilo. Los productos son, al inicio, cetonas y aldehídos, pero los aldehídos se oxidan y forman ácidos carboxílicos bajo estas fuertes condiciones oxidantes. Si la molécula contiene un grupo terminal =CH_2 , ese grupo se oxida por completo hasta formar CO_2 y agua.

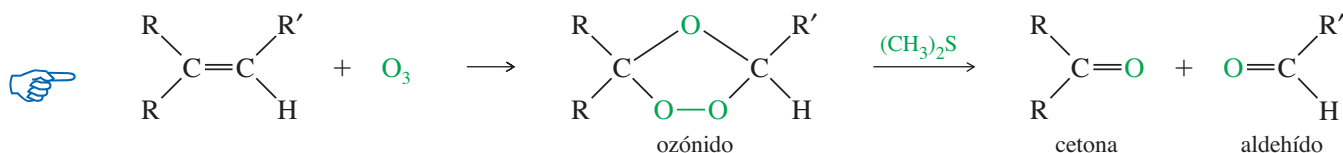


Ejemplos



8-15B Ozonólisis

Al igual que el permanganato, el ozono rompe los enlaces dobles para formar cetonas y aldehídos. Sin embargo, la ozonólisis es moderada y tanto las cetonas como los aldehídos pueden recuperarse sin experimentar una oxidación posterior.

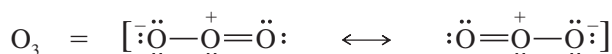


El ozono irrita mucho los pulmones; ocasiona tos, dolor de garganta y cansancio. También puede aumentar la sensibilidad de las personas ante alérgenos. El mecanismo puede involucrar la oxidación de los enlaces dobles de los ácidos grasos que constituyen los surfactantes y las membranas de las células que recubren las vías bronquiales y los pulmones.

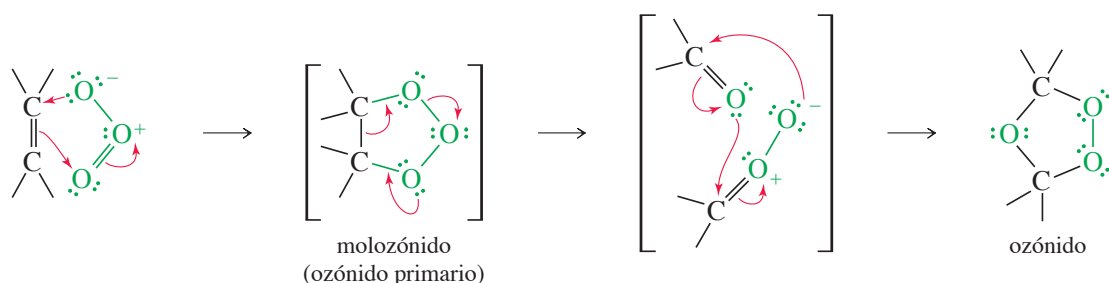
El ozono (O_3) es una forma de oxígeno de alta energía que se produce cuando la luz ultravioleta o una descarga eléctrica pasa a través del oxígeno gaseoso. La luz ultravioleta del sol convierte en ozono al oxígeno de la atmósfera superior. Esta “capa de ozono” protege a la Tierra de una parte de la radiación ultravioleta de alta energía, que de otro modo recibiría.



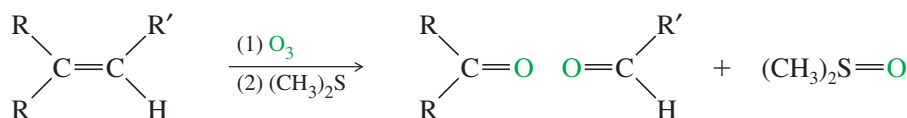
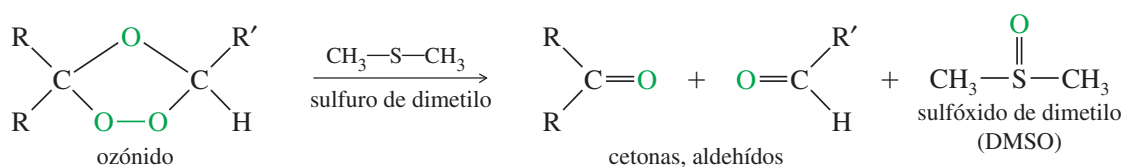
El ozono tiene 142 kJ/mol de energía en exceso con respecto al oxígeno, y es mucho más reactivo. Una estructura de Lewis del ozono muestra que el átomo de oxígeno central tiene una carga positiva, y que cada uno de los átomos de oxígeno externos tiene la mitad de una carga negativa.



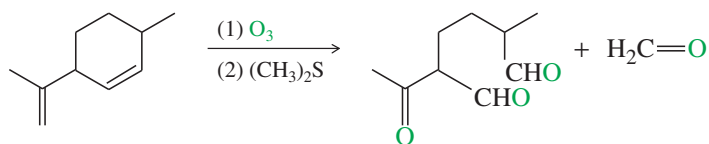
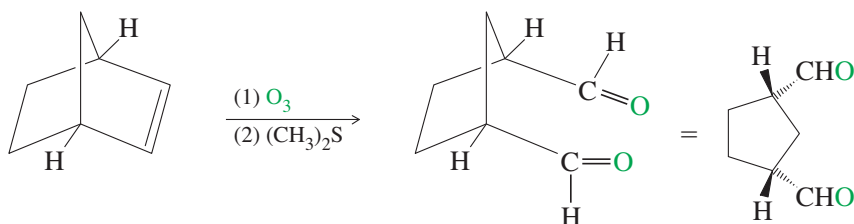
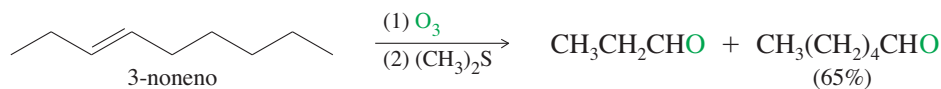
El ozono reacciona con un alqueno para formar un compuesto cíclico llamado *ozónido* *primario* o *molozónido* (porque se ha adicionado 1 mol de ozono). El molozónido tiene dos uniones peroxi ($-\text{O}-\text{O}-$), por lo que es muy inestable. Éste se reordena rápidamente, incluso a bajas temperaturas, para formar un ozónido.



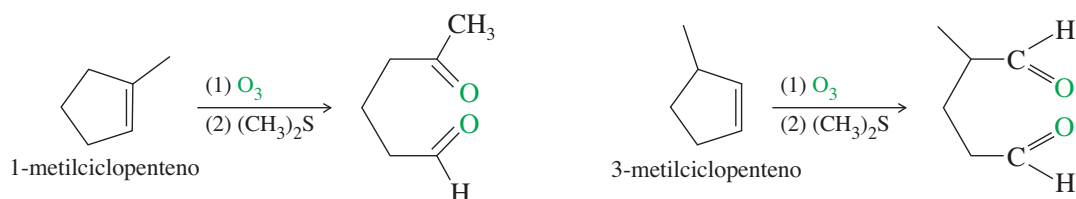
Los ozónidos no son muy estables y rara vez son aislados. En la mayoría de los casos son reducidos de inmediato por un agente reductor moderado como el zinc o (más recientemente) el sulfuro de dimetilo. Los productos de esta reducción son cetonas y aldehídos.



Las siguientes reacciones muestran los productos obtenidos de la ozonólisis de algunos alquenos representativos. Observe cómo se utilizan (1) y (2) con una sola flecha de reacción para indicar los pasos de una secuencia de dos.



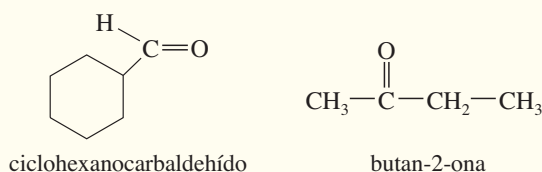
Uno de los usos más comunes de la ozonólisis es para determinar la posición de enlaces dobles en los alquenos. Por ejemplo, si no estuviéramos seguros de la posición del grupo metilo en un metilciclopenteno, los productos de la ozonólisis-reducción confirmarían la estructura del alqueno original.

**Consejo** para resolver problemas

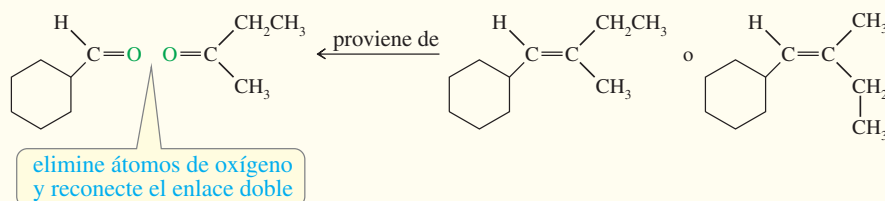
Para predecir los productos de la ozonólisis de un alqueno, borre el enlace doble y agregue dos átomos de oxígeno en forma de grupos carbonilo ($C=O$) donde estaba el enlace doble.

PROBLEMA RESUELTO 8-7

La ozonólisis-reducción de un alqueno desconocido forma una mezcla equimolar de ciclohexanocarbaldehído y butan-2-ona. Determine la estructura del alqueno original.

**SOLUCIÓN**

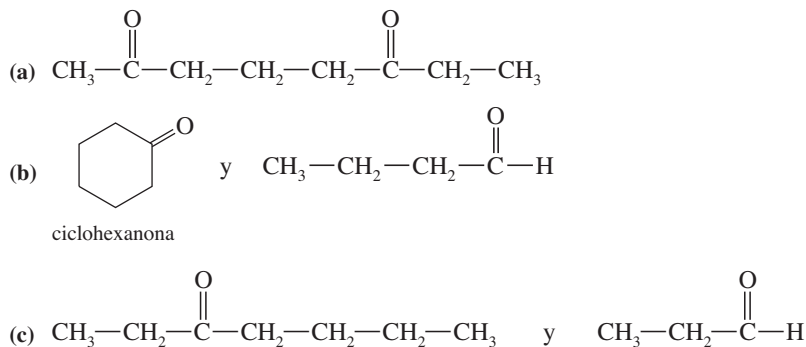
Podemos reconstruir el alqueno si quitamos los dos átomos de oxígeno de los grupos carbonilo ($C=O$) y conectamos con un doble enlace a los átomos de carbono restantes. Sin embargo, queda una duda: el alqueno original podría ser cualquiera de los dos isómeros geométricos posibles.



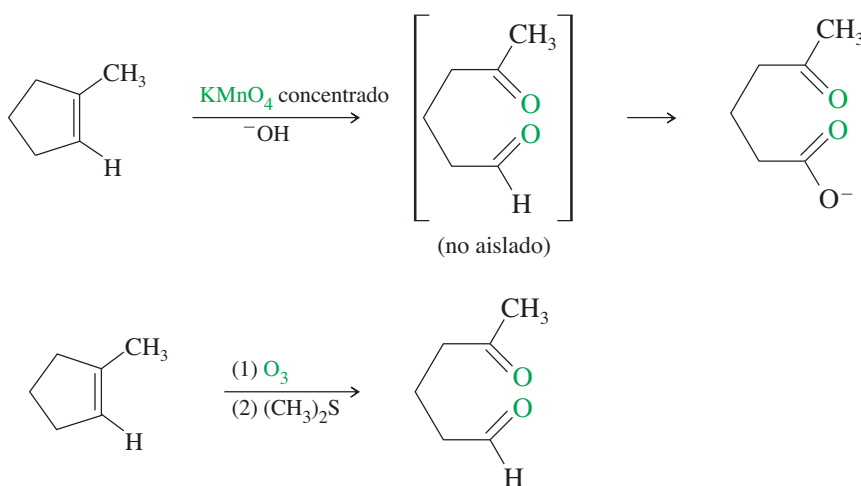
El ozono es un agente fuertemente oxidante que puede utilizarse en lugar de cloro para desinfectar el agua de las piscinas. El ozono oxida materia orgánica, y destruye bacterias y algas. También se utiliza en vez del cloro, ya que puede generarse en el lugar (en vez de almacenar y utilizar productos químicos tóxicos como el cloro gaseoso o hipoclorito de sodio), y porque no produce tantos subproductos dañinos.

PROBLEMA 8-36

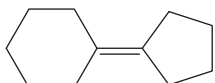
Muestre las estructuras de los alquenos que generarían los siguientes productos, a partir de una ozonólisis-reducción.

**8-15C** Comparación de la ruptura con permanganato y ozonólisis

Tanto el permanganato como la ozonólisis rompen el enlace doble carbono-carbono y lo sustituyen con grupos carbonilo ($C=O$). En la ruptura con permanganato, todos los productos aldehídos se oxidan después para formar ácidos carboxílicos. En el procedimiento ozonólisis-reducción, los productos aldehído se generan en el paso de reducción con sulfuro de dimetilo (y no en la presencia de ozono), por lo que no pueden oxidarse.

**PROBLEMA 8-37**

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

- (a) (*E*)-3-metiloct-3-eno + ozono, luego $(\text{CH}_3)_2\text{S}$
 (b) (*Z*)-3-metiloct-3-eno + KMnO_4 concentrado, caliente
 (c)  + O_3 , luego $(\text{CH}_3)_2\text{S}$
 (d) 1-etilciclohepteno + ozono, luego $(\text{CH}_3)_2\text{S}$
 (e) 1-etilciclohepteno + KMnO_4 concentrado, caliente
 (f) 1-etilciclohepteno + KMnO_4 diluido, frío

Consejo para resolver problemas

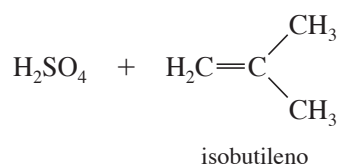
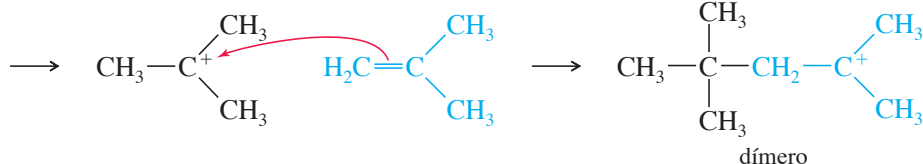
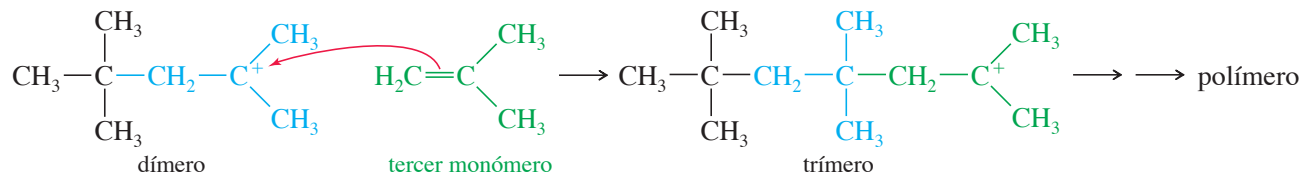
El tetraóxido de osmio, el KMnO_4 , frío y diluido, y la epoxidación oxidan el enlace pi de un alqueno, pero dejan el enlace sigma intacto. El ozono y el KMnO_4 caliente y concentrado rompen el enlace doble por completo para formar compuestos carbonílicos.

Un **polímero** es una molécula grande formada por muchas unidades repetidas más pequeñas (**monómeros**) enlazadas entre sí. Los alquenos funcionan como monómeros para algunos de los polímeros más comunes, como el polietileno, polipropileno, poliestireno, policloruro de vinilo y muchos otros. Los alquenos por lo general experimentan **polimerización por adición**, la rápida adición de una molécula a la vez a una cadena de polímero creciente. Generalmente, hay un intermediario reactivo (catión, anión o radical) en el extremo creciente de la cadena; por esta razón, los polímeros de adición también se conocen como **polímeros de cadena creciente**.

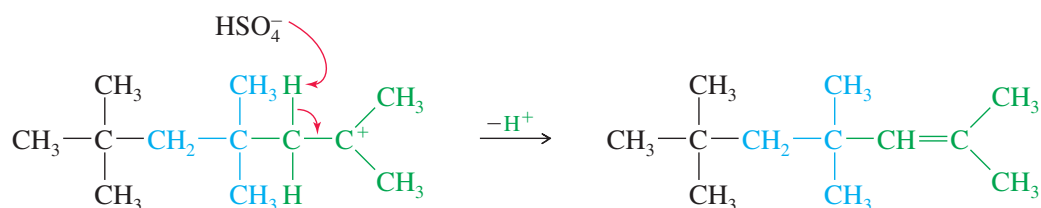
Muchos alquenos experimentan polimerización por adición bajo las condiciones correctas. El mecanismo de cadena creciente involucra la adición del extremo reactivo de la cadena en crecimiento, enlace doble del monómero del alqueno. De acuerdo con la estructura del monómero, los intermediarios reactivos pueden ser carbocationes, radicales libres o carbaniones.

8-16**Polimerización de alquenos****8-16A** Polimerización catiónica

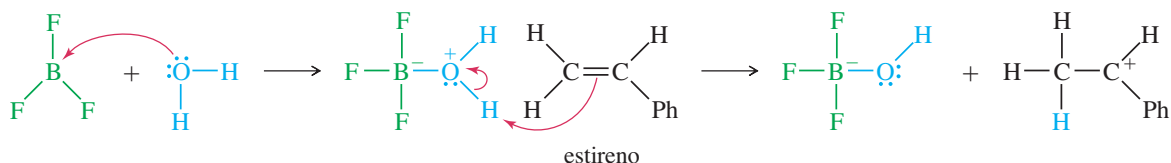
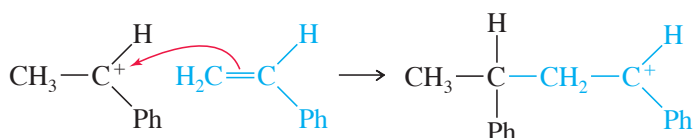
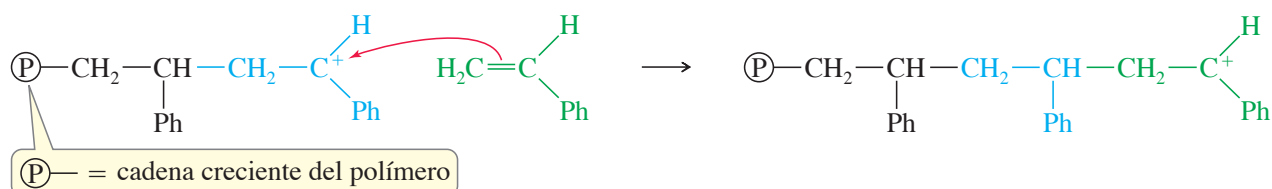
Los alquenos que forman carbocationes con facilidad son buenos candidatos para la **polimerización catiónica**, la cual es sólo otro ejemplo de adición electrofílica a un alqueno. Considere lo que ocurre cuando el isobutileno puro es tratado con una traza de ácido sulfúrico concentrado. La protonación del alqueno forma un carbocatión. Si está disponible una gran concentración de isobutileno, otra molécula del alqueno puede reaccionar como el nucleófilo y atacar al carbocatión para formar el **dímero** (dos monómeros unidos) y formar otro carbocatión. Si las condiciones son correctas, el extremo catiónico creciente de la cadena seguirá adicionando más moléculas del monómero. El polímero del isobutileno es *poliisobutileno*, uno de los constituyentes del hule o *caucho de butilo* que se utiliza en tuberías recubiertas y otros productos de hule sintético.

Protonación*Ataque por la segunda molécula de isobutileno**Ataque por una tercera molécula para formar un trímero*

La pérdida de un protón es la reacción secundaria más común que finaliza el crecimiento de la cadena.

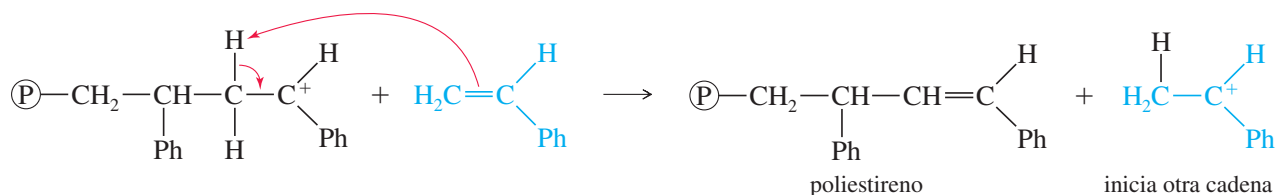


El trifluoruro de boro (BF_3) es un catalizador excelente para la polimerización catiónica, ya que no deja un buen nucleófilo que pueda atacar un carbocatión intermediario y finalice la polimerización. El trifluoruro de boro es deficiente en densidad electrónica y un ácido de Lewis fuerte. Generalmente contiene una traza de agua que actúa como otro catalizador, adicionándose al BF_3 y luego protonando el monómero. La protonación ocurre en el extremo menos sustituido del enlace doble del alqueno para formar el carbocatión más estable. Cada molécula extra de monómero se adiciona con la misma orientación, y siempre forma el carbocatión más estable. La siguiente reacción muestra la polimerización del estireno (vinilbenceno), con BF_3 como catalizador.

*Primer paso de alargamiento de la cadena**Después de muchos pasos la polimerización continúa*

La forma más probable de que finalice esta polimerización catalizada por BF_3 es la pérdida de un protón proveniente del carbocatión al extremo de la cadena. Esta reacción secundaria finaliza una cadena, pero también protona otra molécula de estireno e inicia una nueva cadena.

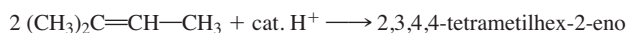
Terminación de una cadena de polímero



El producto de esta polimerización es poliestireno: un plástico claro y frágil que se utiliza con frecuencia en lentes baratos, recipientes transparentes y aislamiento con espuma de poliestireno. El poliestireno es también el principal componente de las cuentas de resina que se utilizan para fabricar proteínas sintéticas. (Vea la sección 24-11).

PROBLEMA 8-38

- (a) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



- (b) Muestre los tres primeros pasos (hasta llegar al tetrámero) de la polimerización de propileno catalizada con BF_3 para formar polipropileno.

PROBLEMA 8-39

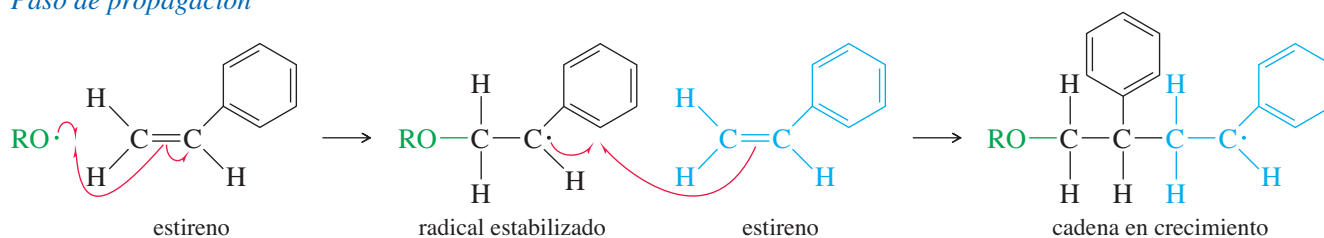
Quando se deshidrata al ciclohexanol para formar ciclohexeno, se forma una sustancia verde y pegajosa en el fondo del matraz. Sugiera qué residuo podría ser éste y proponga un mecanismo para su formación (hasta llegar al dímero).

8-16B Polimerización por radicales libres

Muchos alquenos experimentan **polimerización por radicales libres** cuando son calentados con iniciadores de radicales. Por ejemplo, el estireno se polimeriza para formar poliestireno cuando se calienta a 100 °C con un iniciador peróxido. Un radical se adiciona al estireno para formar un radical estabilizado por resonancia, el cual posteriormente ataca a otra molécula de estireno para generar un radical alargado.

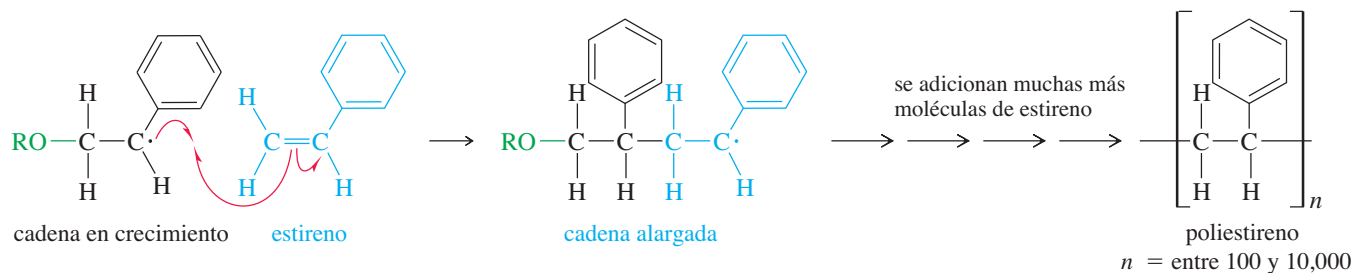


Paso de propagación



Cada paso de propagación añade otra molécula de estireno al extremo del radical de la cadena en crecimiento. Esta adición siempre ocurre con la orientación que genera otro radical bencílico (cerca de un anillo de benceno) estabilizado por resonancia.

Paso de propagación



El crecimiento de la cadena puede continuar con la adición de varios cientos o varios miles de unidades de estireno. Al final, la reacción en cadena se detiene, ya sea por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente porque se ha agotado el monómero.

PROBLEMA 8-40

Muestre el intermediario que resultaría si se añadiera la cadena en crecimiento al otro extremo del enlace doble del estireno. Explique por qué el polímero final tiene grupos fenilo sustituidos en átomos de carbono alternados, en lugar de tenerlos aleatoriamente distribuidos.

El etileno también se polimeriza mediante la polimerización por radicales libres de la cadena en crecimiento. En el caso del etileno, los radicales libres intermediarios son menos estables, por lo que se necesitan condiciones de reacción más fuertes. El etileno comúnmente se polimeriza mediante iniciadores de radicales libres a presiones de aproximadamente 3000 atm y temperaturas de alrededor de 200 °C. El producto, conocido como *polietileno de baja densidad*, es el material que se usa en las bolsas de polietileno.

PROBLEMA 8-41

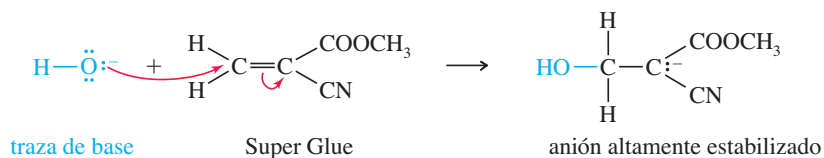
Proponga un mecanismo para la reacción de las tres primeras unidades de etileno, durante la polimerización de etileno en presencia de un peróxido.



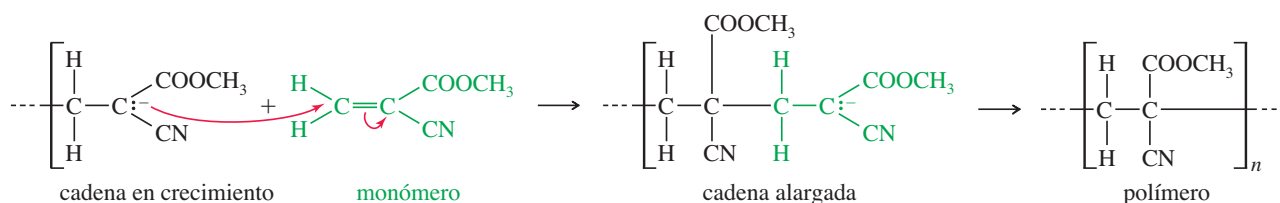
8-16C Polimerización aniónica

Al igual que la polimerización catiónica, la **polimerización aniónica** depende de la presencia de un grupo estabilizador. Para estabilizar aniones, el enlace doble debe tener un grupo fuerte que pueda atraer densidad electrónica, como el grupo carbonilo, el grupo ciano o un grupo nitro. El α -cianoacrilato de metilo contiene dos grupos poderosos que atraen densidad electrónica y experimenta adiciones nucleofílicas con mucha facilidad. Si este monómero líquido se dispersa en una película delgada entre dos superficies, las trazas de impurezas básicas (óxidos metálicos, etcétera) pueden catalizar su rápida polimerización. El polímero solidificado une las dos superficies. Los químicos que por primera vez produjeron este monómero, notaron la facilidad con que se polimeriza y se dieron cuenta que podía servir como pegamento de secado rápido. El α -cianoacrilato de metilo se vende comercialmente como Super Glue® (Superpegamento).

Paso de iniciación

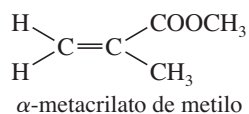


Paso de alargamiento de la cadena



PROBLEMA 8-42

Dibuje un mecanismo para la polimerización de α -metacrilato de metilo, catalizada con una base, para formar el polímero Plexiglas®.



8-17

Metátesis de olefinas

El enlace doble es el enlace más fuerte de un alqueno, aunque también es el más reactivo. Imagine qué útil sería si pudiéramos romper moléculas en sus enlaces dobles y volver a unir las como queramos. Ése es el objetivo de la metátesis de olefinas. Podemos pensar en un alqueno como dos grupos alquilideno ($=\text{CHR}$) unidos por el enlace doble, y dividirlo mentalmente como si tan sólo dividiéramos la molécula como cuando vamos a nombrarla E o Z (sección 7-5B). La **metátesis de olefinas** es cualquier reacción que cambie e intercambie estos grupos alquilideno. La palabra *metátesis* proviene de las palabras griegas *meta* (cambio) y *thesis* (posición), lo que significa que los grupos alquilideno cambian sus posiciones en los productos. La figura 8-9 muestra el cambio de grupos alquilideno que ocurre durante la metátesis de olefinas.

se divide en dos
grupos alquilideno

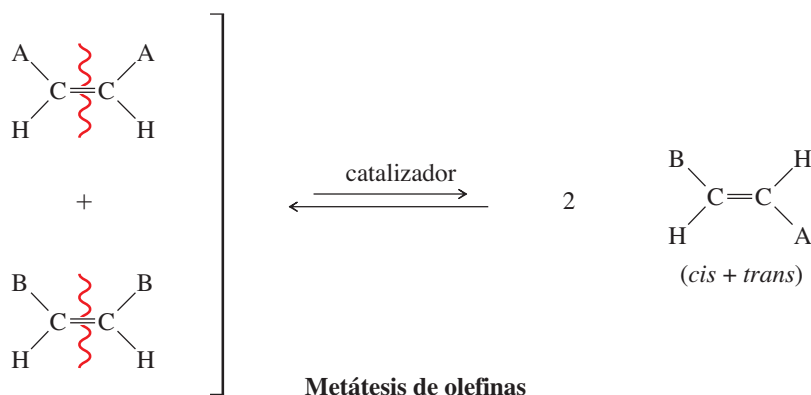


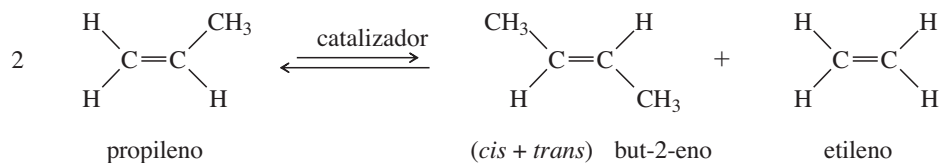
FIGURA 8-9

Metátesis de olefinas. Durante la metátesis, los grupos alquilideno de las olefinas (reactivos) cambian sustituyentes y se reordenan para formar nuevas combinaciones de alquenos en los productos.

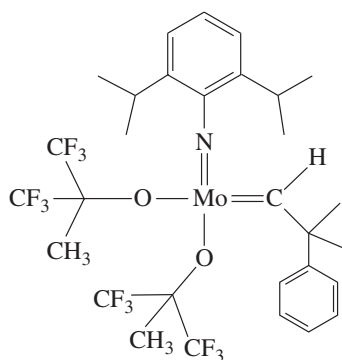
El Premio Nobel de Química 2005 fue para Yves Chauvin (French Petroleum Institute), Robert Grubbs (Caltech) y Richard Schrock (MIT), por desarrollar formas efectivas para inducir a los alquenos a experimentar la metátesis.

8-17A Catalizadores para la metátesis de olefinas

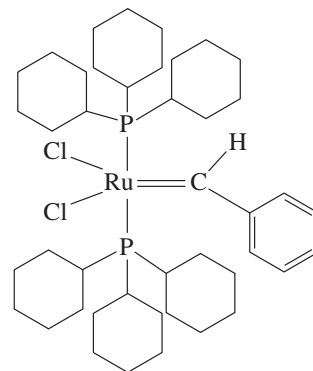
La primera vez que se observó la metátesis de olefinas fue en la década de 1950, y se utilizaba en la industria para convertir propileno en una mezcla de but-2-eno y etileno. Este proceso, conocido como proceso de *triolefina de Phillips*, utilizaba un catalizador de aluminio/molibdeno, cuya estructura exacta se desconocía.



Alrededor de 1990, Richard Schrock desarrolló catalizadores versátiles de molibdeno y tungsteno para la metátesis de olefinas, que pudieran tolerar una gran variedad de grupos funcionales en los fragmentos alquilideno de las olefinas. El catalizador Schrock, que aparece en la figura 8-10a, existe ahora comercialmente. Los catalizadores Schrock tienden a ser sensibles al aire y a la humedad, lo cual limita su uso en procesos comerciales.



(a) Schrock



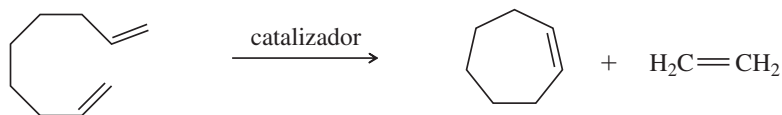
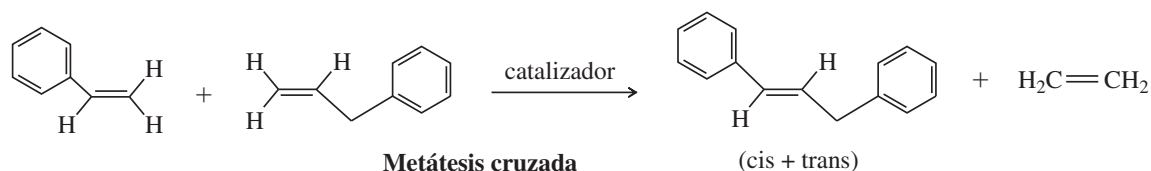
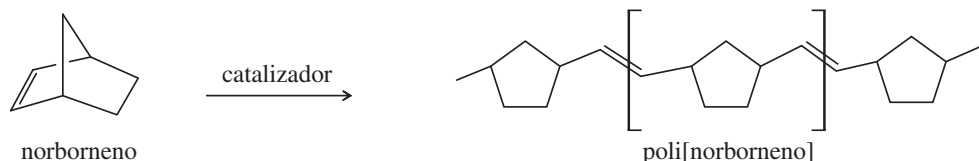
(b) Grubbs

■ FIGURA 8-10

(a) Uno de los catalizadores Schrock del molibdeno para metátesis. (b) Uno de los catalizadores Grubbs del rutenio para metátesis.

En 1992, Robert Grubbs desarrolló un catalizador de fosfina rutenio (figura 8-10b) que es menos sensible al oxígeno y a la humedad que el catalizador de Schrock, e incluso tolera más grupos funcionales en los fragmentos alquilideno de las olefinas. Ambos catalizadores, el de Schrock y el de Grubbs, tienen un átomo metálico que tiene un enlace doble con el grupo alquilideno (=CHR). Éstos pueden representarse como $[\text{M}]\text{=CHR}$, donde la M entre corchetes significa que el átomo metálico tiene otros ligantes que mejoran su reactividad.

La figura 8-11 muestra algunos ejemplos de reacciones útiles que son catalizadas con los catalizadores de Schrock y Grubbs. Un aspecto importante de estas reacciones de metátesis es que todas son reversibles, por lo que forman mezclas del equilibrio de los reactivos y de todos los productos posibles, a menos que se haga algo para conducir la reacción hacia los pro-

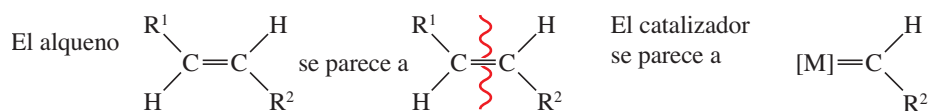
**Metátesis de cierre de anillo****Polimerización por metátesis de apertura de anillo****FIGURA 8-11**

Ejemplos útiles de reacciones de metátesis.

ductos deseados. Los dos primeros ejemplos de la figura 8-11 utilizan el método más común, la formación de etileno gaseoso. El etileno burbujea conforme se forma y lleva la reacción a término. La polimerización por metátesis de apertura de anillo es exotérmica y naturalmente tiende hacia los productos, ya que la tensión de anillo en el norborneno bicíclico se libera cuando el anillo se abre para formar el polímero.

8-17B Mecanismo de metátesis de olefinas

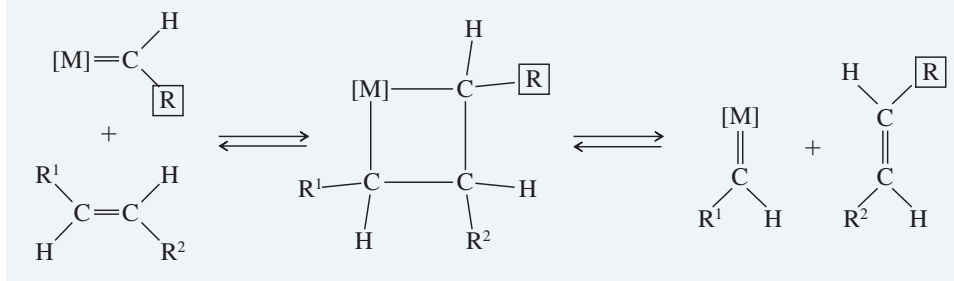
Varios mecanismos fueron propuestos para explicar las reacciones de metátesis catalítica; sin embargo, el mecanismo publicado por Yves Chauvin en 1971, se ha aceptado como correcto. Podemos imaginar a un alqueno como dos grupos alquilideno unidos. De forma similar, los catalizadores de Schrock y Grubbs son como un átomo metálico enlazado a un grupo alquilideno.



Chauvin propuso que el catalizador metal-alquilideno forma un anillo intermediario de cuatro miembros con un alqueno, como muestra el mecanismo 8-11. Luego el anillo se rompe, ya sea para formar el alqueno inicial y el catalizador, o para generar un nuevo alqueno que ha intercambiado un grupo alquilideno con el catalizador.

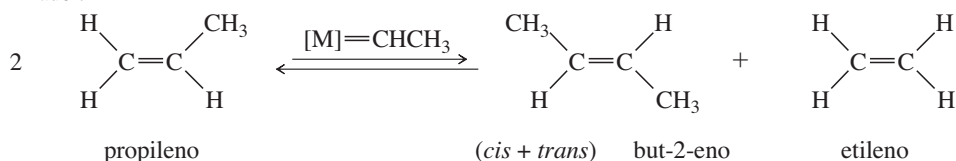
Este mecanismo permite que los grupos alquilideno intercambien sustituyentes en ambas direcciones con el metal catalítico, hasta que se alcanza el equilibrio termodinámico. Como vimos anteriormente, se producen buenos rendimientos de los productos si hay una fuerza motriz efectiva (como la formación de un producto secundario gaseoso, o hay liberación de tensión de anillo) para impulsar el equilibrio hacia los productos deseados.

MECANISMO 8-11 Metátesis de olefinas



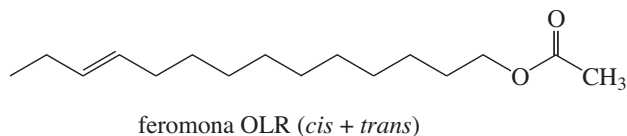
PROBLEMA 8-43

Proponga un mecanismo para el proceso de la triolefina, utilizando un alquideno metálico como catalizador.



PROBLEMA 8-44

Muestre qué reactivos serían necesarios para sintetizar la feromona del gusano omnívoro enrollador de las hojas (OLR), utilizando la metátesis de olefinas para juntar la molécula en el enlace doble.



ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

SÍNTESIS ORGÁNICA

Los haluros de alquilo y los alquenos se forman rápidamente a partir de otros compuestos, y se convierten con facilidad en otros grupos funcionales. Esta flexibilidad los hace útiles como reactivos e intermediarios para la síntesis orgánica. Los alquenos son muy importantes para síntesis industriales, ya que no son caros y están disponibles en grandes cantidades a partir del craqueo y la deshidrogenación de fracciones del petróleo.

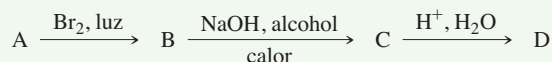
La **síntesis orgánica** es la preparación de compuestos deseados a partir de materiales muy disponibles. La síntesis es una de las áreas más importantes de la química orgánica, y casi cada capítulo de este libro involucra la síntesis orgánica de alguna forma. Una síntesis puede ser una reacción sencilla de un solo paso, o puede implicar muchos pasos e incorporar una estrategia sutil para formar el esqueleto correcto de carbonos, con todos los grupos funcionales en las posiciones adecuadas.

Muchos de los problemas de este libro son de síntesis. En algunos de ellos, se le pide que muestre cómo convertir un materia prima dada en el producto deseado. Hay respuestas evidentes de un paso a algunos de estos problemas, pero otros pueden necesitar varios pasos y es probable que existan varias respuestas correctas. Al resolver problemas de síntesis de varios pasos, con frecuencia es útil analizar el problema al revés: comience con el producto deseado (llamado *compuesto objetivo*) y vea cómo puede cambiarlo mentalmente o dividirlo para formar las materias primas. Este método a la inversa para realizar síntesis se conoce como **análisis retrosintético**.

Algunos problemas le permiten comenzar con cualquier compuesto, siempre que cumpla ciertas restricciones. Por ejemplo, es probable que pueda utilizar cualquier alcohol que contenga no más de cuatro átomos de carbono. Puede utilizar un análisis retrosintético para dividir el compuesto objetivo en fragmentos no mayores a cuatro átomos de carbono; luego esos fragmentos podrían formarse a partir de los alcoholes adecuados, mediante la química del grupo funcional.

Las siguientes sugerencias podrían ayudarle a resolver problemas de síntesis:

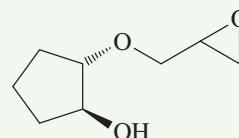
1. No adivine una materia prima e intente todas las reacciones posibles para convertirla en el compuesto objetivo. En lugar de eso, comience con el compuesto objetivo y utilice el análisis retrosintético para simplificarlo.
2. Utilice ecuaciones sencillas, con los reactivos escritos arriba y debajo de las flechas, para mostrar las reacciones. Las ecuaciones no tienen que estar balanceadas, pero deben incluir todos los reactivos y condiciones que son importantes para el éxito de la reacción.



3. Enfóquese en los grupos funcionales, ya que es ahí donde generalmente ocurren las reacciones. No utilice reactivos que reaccionen con un grupo funcional que no quiera modificar.

Al resolver problemas de síntesis de varios pasos, rara vez podrá “ver” de inmediato la solución. Estos problemas se abordan mejor de forma sistemática, trabajando hacia atrás y considerando rutas alternas. Para ilustrar un método sistemático que pueda ayudarle a resolver problemas de síntesis, trabajaremos con la síntesis de un éter complejo, a partir de alquenos. El método para resolver problemas que describimos aquí será ampliado en capítulos posteriores para síntesis de múltiples pasos, de acuerdo con las reacciones de grupos funcionales adicionales.

Un análisis retrosintético comienza con una evaluación de la estructura del producto. Consideraremos la síntesis del siguiente compuesto a partir de alquenos que contengan hasta cinco átomos de carbono.



1. **Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbonos del compuesto objetivo.**

El compuesto objetivo es un éter. Un grupo alquilo es un anillo ciclopentano de cinco carbonos con dos átomos de oxígeno colocados en posición *trans*. El otro grupo tiene tres carbonos que contienen un anillo de epóxido reactivo.

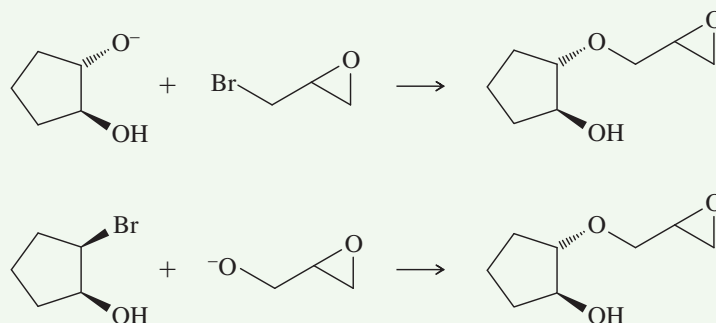
2. **Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas (si están especificados), y vea cómo podría ajustarlos para formar el compuesto objetivo.**

La síntesis comenzará con alquenos que contengan hasta cinco átomos de carbono, para que todos los grupos funcionales del producto se deriven de los alquenos. Es muy probable que comencemos con el ciclopenteno para formar el anillo de cinco carbonos y con el propeno para generar la cadena de tres carbonos.

3. **Compare métodos para sintetizar los grupos funcionales del compuesto objetivo, y seleccione las reacciones que tengan más posibilidades de generar el producto correcto.**

En este paso es posible que tenga que escribir y evaluar varias reacciones posibles.

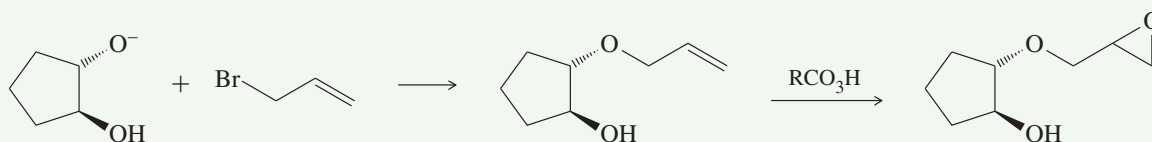
Los éteres pueden sintetizarse mediante reacciones nucleofílicas entre haluros de alquilo y alcóxidos (sección 6-9). El compuesto objetivo podría formarse mediante el ataque S_N2 de un ion alcóxido sobre un haluro de alquilo, en cualquiera de las dos formas que mostramos abajo



La primera reacción es mejor, ya que el ataque S_N2 ocurre sobre un haluro de alquilo primario, mientras que en la segunda ocurre sobre un haluro secundario. Además, en la segunda reacción, el alcóxido podría simplemente desprotonar el alcohol de la izquierda y ocasionar que la reacción fracasara.

4. **En general, es mejor poner a los grupos funcionales reactivos hacia el final de una síntesis.**

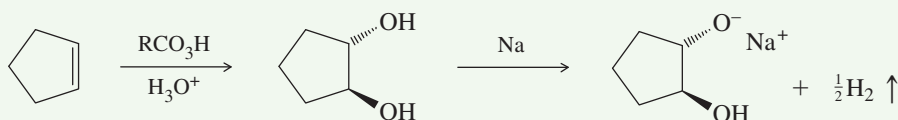
El compuesto objetivo contiene un anillo de epóxido reactivo. Los epóxidos reaccionan con ácidos y bases, y el epóxido podría no sobrevivir a la reacción crucial de formación de éter que acabamos de mostrar. Tal vez es mejor que el epóxido se adicione después de la formación del éter. Esto nos da los dos pasos finales siguientes de la síntesis:



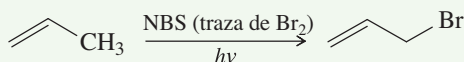
(Continúa)

5. Regrésese tantos pasos como sea necesario; compare métodos para sintetizar los reactivos que se necesitan para el paso final. Es probable que este proceso requiera escribir varias secuencias de reacción y evaluarlas, teniendo en mente las materias primas especificadas.

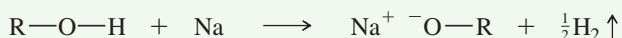
Se necesitan dos reactivos para formar un éter: un haluro alílico y un ion alcóxido. Los iones alcóxido comúnmente se forman mediante la reacción de un alcohol con un sodio metálico:



La otra pieza que necesitamos es un bromuro alílico. Los bromuros alílicos se forman por la bromación alílica de alquenos (sección 6-6B).



6. Resuma la síntesis completa hacia delante, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y busque errores y omisiones.



El alcóxido necesario para formar un éter se crea adicionando sodio a un diol *trans*, como se muestra abajo. Los dioles *trans* se forman mediante la epoxidación e hidrólisis de alquenos (sección 8-13).

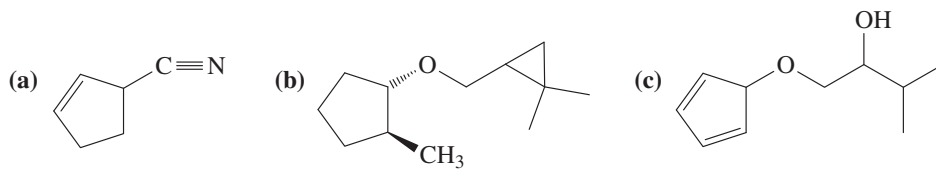
Este resumen se le deja para que revise tanto la química involucrada en la síntesis, como el método utilizado para desarrollar la síntesis de varios pasos.

PROBLEMA: Resuma la síntesis descrita en la estrategia para resolver problemas. Este resumen debe estar en la dirección sintética (hacia delante), mostrando cada paso y todos los reactivos.

Para resolver el problema 8-45 será necesario que plantee diferentes síntesis de varios pasos. Como práctica en tales problemas, le sugerimos que proceda en orden a través de los cinco pasos que acabamos de describir

PROBLEMA 8-45

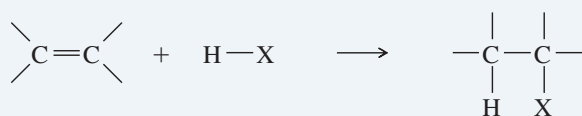
Muestre cómo sintetizaría cada compuesto, comenzando con alquenos o cicloalquenos que contengan no más de seis átomos de carbono. Puede utilizar cualquier reactivo adicional necesario.



RESUMEN Reacciones de alquenos

1. Adiciones electrofílicas

a. Adición de haluros de hidrógeno (sección 8-3)

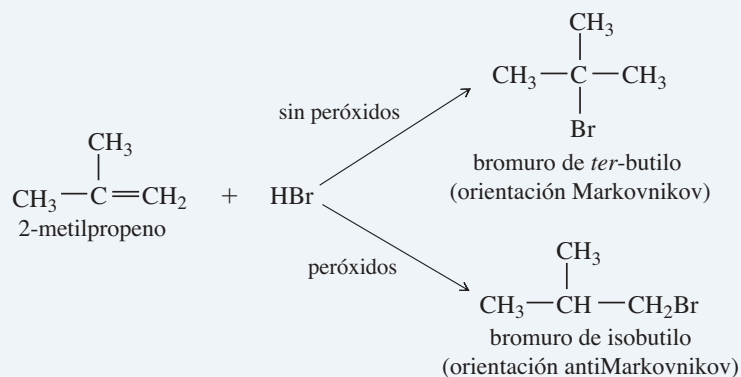


(HX = HCl, HBr, o HI)

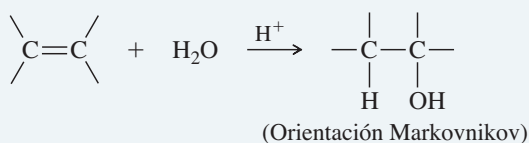
Orientación Markovnikov
(antiMarkovnikov con HBr y peróxidos)

(Continúa)

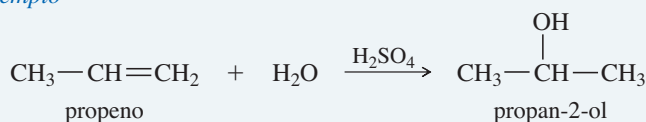
Ejemplo



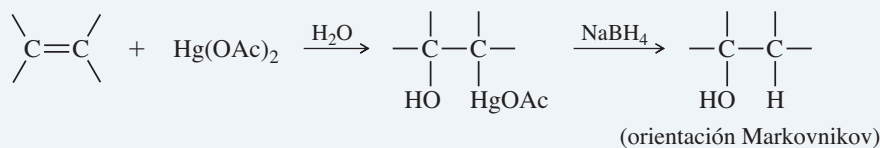
b. Hidratación catalizada por un ácido (sección 8-4)



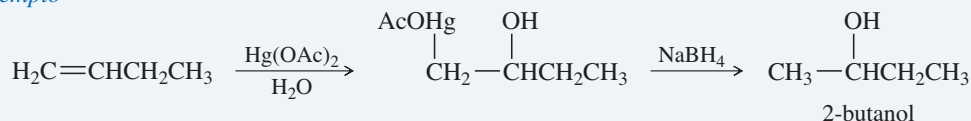
Ejemplo



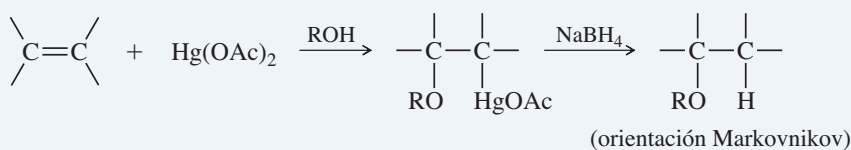
c. Oximercuración-desmercuración (sección 8-5)



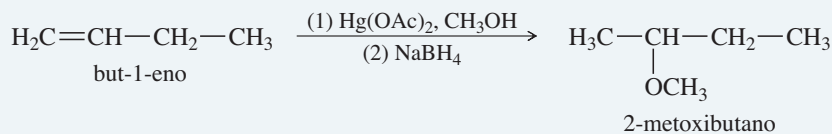
Ejemplo



d. Alcoximercuración-desmercuración (sección 8-6)

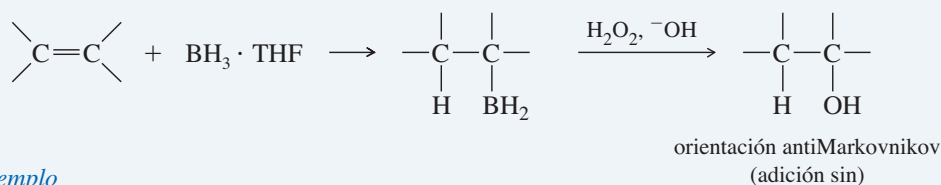


Ejemplo

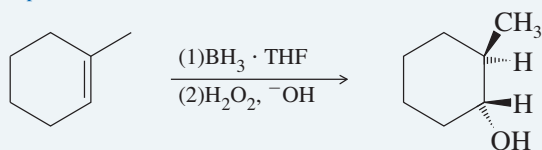


(Continúa)

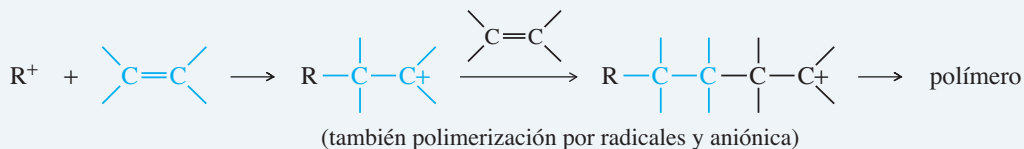
e. Hidroboración-oxidación (sección 8-7)



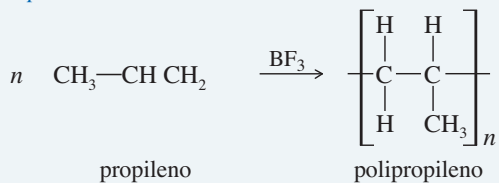
Ejemplo



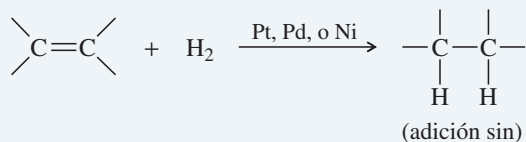
f. Polimerización (sección 8-16)



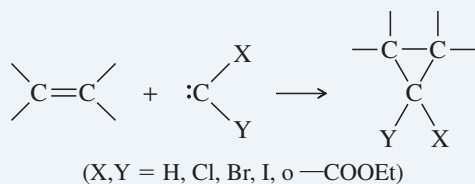
Ejemplo



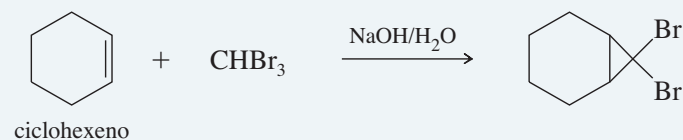
2. Reducción: hidrogenación catalítica (sección 8-10)



3. Adición de carbenos: ciclopropanación (sección 8-11)

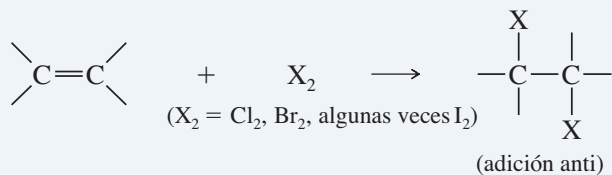


Ejemplo



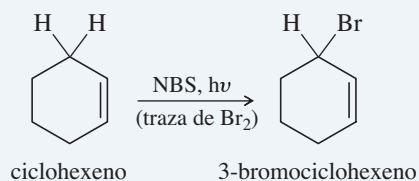
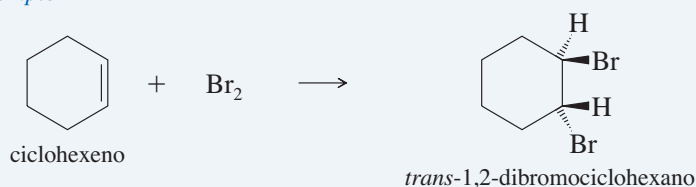
4. Adiciones oxidativas

a. Adición de halógenos (sección 8-8)



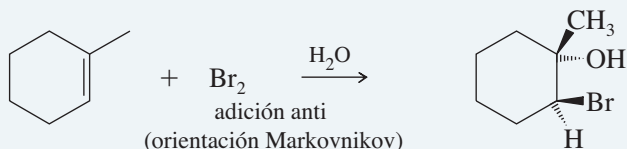
(Continúa)

Ejemplo

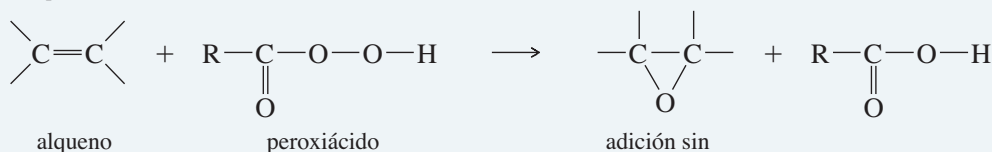


El NBS proporciona una traza de Br_2 que (con luz como iniciador) permite que ocurra la sustitución por radicales de manera más rápida que la adición iónica (sección 6-6B).

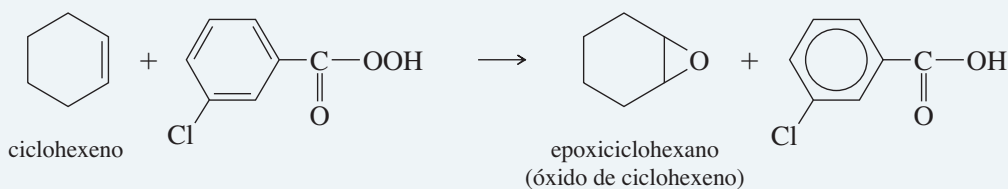
b. Formación de halohidrinas (sección 8-9)



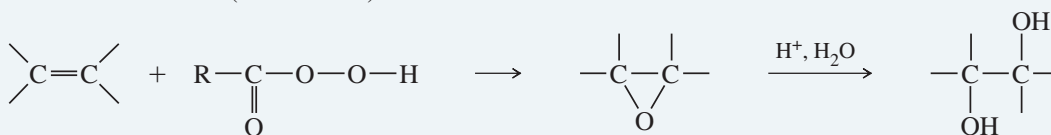
c. Epoxidación (sección 8-12)



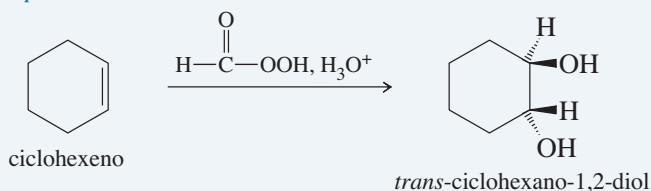
Ejemplo



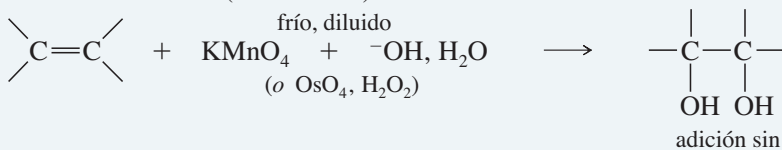
d. Hidroxilación anti (sección 8-13)



Ejemplo

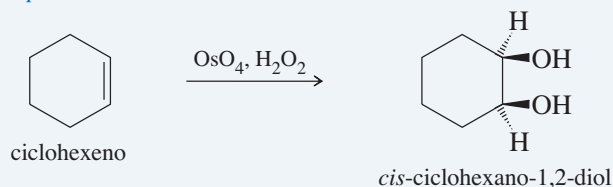


e. Hidroxilación sin (sección 8-14)



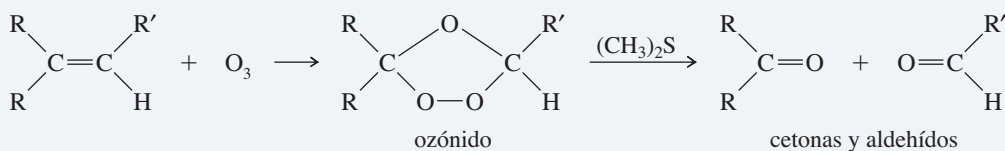
(Continúa)

Ejemplo

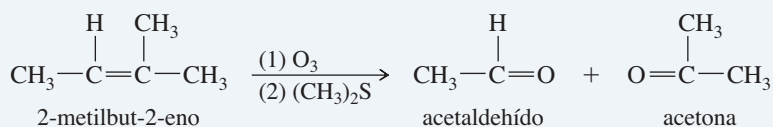


5. Ruptura oxidativa de alquenos (sección 8-15)

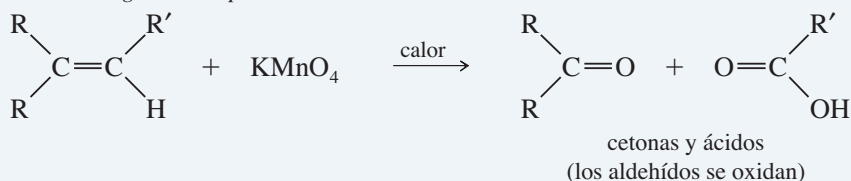
a. Ozonólisis



Ejemplo



b. Permanganato de potasio



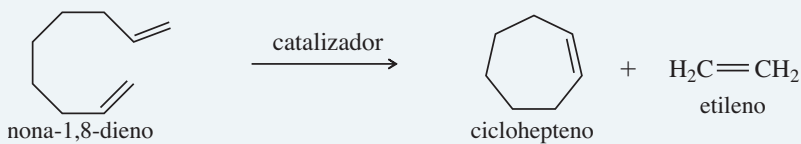
Ejemplo



6. Metátesis de olefinas (alquenos) (sección 8-17)



Ejemplo



Glosario 8

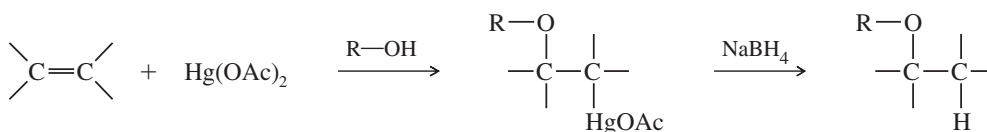
adición Reacción que involucra un aumento en el número de grupos unidos al alqueno y una disminución en el número de elementos de insaturación. (p. 323)

adición anti: adición en la que dos grupos se añaden a caras opuestas del enlace doble (como en la adición de Br_2). (p. 346)

adición electrofílica: adición en la que el electrófilo (aceptor del par de electrones) se enlaza primero a uno de los carbonos del enlace doble, seguido por el nucleófilo. (p. 324)

adición sin: adición en la que dos grupos se adicionan a la misma cara del enlace doble (como en el caso de la hidroxilación con tetraóxido de osmio). (pp. 342, 360)

alcoximercuración Adición de acetato mercúrico a un alqueno en una disolución de alcohol para formar un intermediario alcoximercurial. La desmercuración genera un éter. (p. 337)



análisis retrosintético Método de trabajo hacia atrás para resolver problemas de síntesis de múltiples pasos. (p. 372)

carbeno Intermediario reactivo con un átomo de carbono neutro que sólo tiene dos enlaces y dos electrones no enlazados. El metileno ($:\text{CH}_2$) es el más simple de los carbenos. (p. 352)

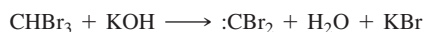
catálisis heterogénea Uso de un catalizador que está en una fase distinta a la de los reactivos. Por ejemplo, un catalizador de platino para hidrogenación es un sólido, el cual está en una fase distinta a la del alqueno líquido. (p. 350)

catálisis homogénea Uso de un catalizador que está en la misma fase que los reactivos. Por ejemplo, el catalizador ácido que se usa durante una hidratación está en fase líquida con el alqueno. (p. 350)

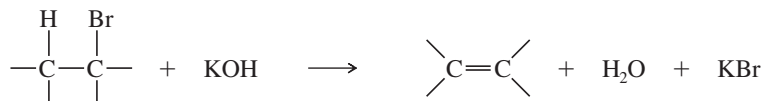
desmercuración Eliminación de una especie de mercurio de una molécula. La desmercuración de los productos de la oximercuración y la alcoximercuración por lo general se lleva a cabo utilizando borohidruro de sodio. (p. 335)

efecto peróxido Inversión de la orientación de la adición de HBr a alquenos en presencia de peróxidos. Un mecanismo por radicales libres es responsable del efecto peróxido. (p. 331)

eliminación alfa (eliminación α) Eliminación de dos átomos o grupos del mismo átomo de carbono. Las eliminaciones alfa pueden utilizarse para formar carbenos. (p. 354)



eliminación beta (eliminación β) Eliminación de dos átomos o grupos de átomos de carbono adyacentes. Ésta es la clase más común de eliminación. (p. 354)



epóxido (oxirano) Éter cíclico de tres miembros. (p. 355)

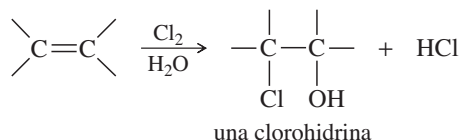
epoxidación: formación de un epóxido, por lo general a partir de un alqueno. Un peróxido usualmente se utiliza para epoxidaciones de alquenos.

glicol Un 1,2-diol. (p. 357)

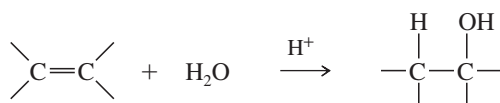
grupo alcoxi (grupo alcóxido) ($-\text{O}-\text{R}$) Grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, como en un éter. (p. 337)

halogenación Adición de un halógeno (X_2) a una molécula, o la sustitución mediante radicales libres de un halógeno por un hidrógeno. (p. 325)

halohidrina Un alcohol beta-halogenado, con un halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. (p. 347)



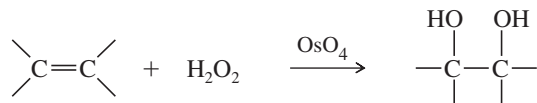
hidratación Adición de agua a una molécula. La hidratación de un alqueno forma un alcohol. (p. 332)



hidroboración Adición de borano (BH_3) o de uno de sus derivados (por ejemplo, $(\text{BH}_3 \cdot \text{THF})$) a una molécula. (p. 338)

hidrogenación Adición de hidrógeno a una molécula. La hidrogenación más común es la adición de H_2 a un enlace doble en presencia de un catalizador (**hidrogenación catalítica** o **reducción catalítica**). (p. 350)

hidroxilación (dihidroxilación) Adición de dos grupos hidroxilo, uno en cada carbono del enlace doble; formalmente es una oxidación. (p. 360)

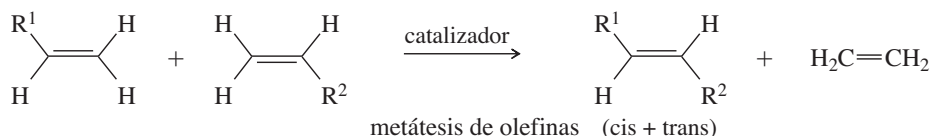


inducción asimétrica (síntesis enantioselectiva) Formación de un producto ópticamente activo a partir de una materia prima ópticamente inactiva. Dicho proceso requiere el uso de un reactivo ópticamente activo o un catalizador. (p. 351)

ion halonio Intermediario reactivo catiónico con un anillo de tres miembros que contiene un átomo de halógeno; por lo general, un **ion cloronio**, un **ion bromonio** o un **ion yodonio**. (p. 344)

MCPBA (ácido *meta*-cloroperoxibenzoico) Reactivo común para la epoxidación de alquenos. El MCPBA se disuelve en disolventes comunes como el diclorometano. Cuando ocurre la epoxidación, el subproducto, ácido *m*-clorobenzoico, precipita fuera de la disolución. (p. 354)

metátesis (metátesis de olefinas) Cualquier reacción que cambie e intercambie los grupos alquilideno de un alqueno. (p. 369)

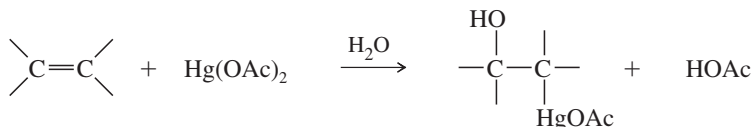


monómero Una de las moléculas pequeñas que se unen para formar un polímero. (p. 365)

orientación antiMarkovnikov: Orientación de adición que es la opuesta a la predicha por la versión original de la regla de Markovnikov; una que genera el **producto antiMarkovnikov**. (p. 328)

orientación Markovnikov: Orientación de una adición que obedece la versión original de la regla de Markovnikov; una que genera el **producto Markovnikov**. (p. 327)

oximercuración Adición de acetato mercuríaco acuoso a un alqueno. (p. 335)



ozonólisis Uso de ozono, en general seguido de una reducción, para romper un enlace doble. (p. 362)

peroxiácido (perácido) Ácido carboxílico con un átomo de oxígeno adicional y un enlace peroxi ($-\text{O}-\text{O}-$). La fórmula general es RCO_3H . (p. 355)

polimerización aniónica Proceso para formar un polímero de adición mediante una polimerización de cadena creciente, involucrando un anión en el extremo de la cadena creciente. (p. 368)

polimerización catiónica Proceso para formar un polímero de adición mediante una polimerización de cadena creciente, involucrando un catión al final de la cadena creciente. (p. 365)

polimerización por adición (polímero de cadena creciente) Polímero que resulta de la adición rápida de una molécula a la vez, hasta llegar a una cadena de polímero creciente, por lo general con un intermediario reactivo (catión, radical o anión) en el extremo creciente de la cadena. (p. 365)

polimerización por radicales libres Proceso para formar un polímero de adición mediante una polimerización de cadena creciente, involucrando un radical libre al final de la cadena creciente. (p. 367)

polímero polímero **monómero**. (p. 365)

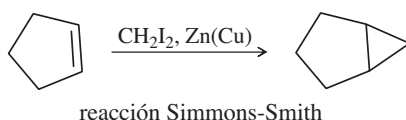
polimerización: reacción de moléculas de monómero para formar un polímero.

polímero de cadena creciente Vea **polímero de adición**. (p. 365)

reacción estereoespecífica Reacción que convierte distintos estereoisómeros de la materia prima en diferentes estereoisómeros del producto. (p. 343)

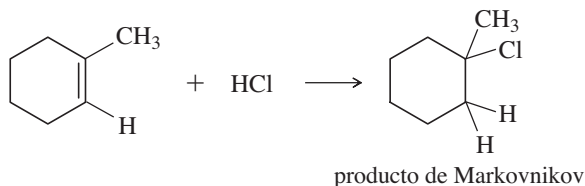
reacción regioselectiva Reacción en la que una dirección, la de formación de enlace o la de ruptura de enlace, tiene preferencia sobre las demás direcciones. Por ejemplo, la adición de HCl es regioselectiva, predicha por la regla de Markovnikov. La hidroboración-oxidación es regioselectiva, porque genera de manera consistente una orientación antiMarkovnikov. (p. 327)

reacción Simmons-Smith Ciclopropanación de un alqueno, utilizando el reactivo carbenoide generado a partir del diyodometano y el par zinc-cobre. (p. 353)



regla de Markovnikov (versión original) Cuando un protón ácido se adiciona al enlace doble de un alqueno, el protón se enlaza al átomo de carbono que ya tiene más átomos de hidrógeno. (p. 327)

regla de Markovnikov (versión ampliada) En una adición electrofílica a un alqueno, el electrófilo se adiciona de tal forma que se genere el intermediario más estable. (p. 327)



ruptura oxidativa Ruptura de un enlace carbono-carbono mediante oxidación. Los enlaces dobles carbono-carbono comúnmente se rompen por medio de ozonólisis/reducción o mediante permanganato concentrado caliente. (p. 362)

síntesis orgánica Preparación de compuestos orgánicos deseados a partir de materiales fácilmente disponibles. (p. 372)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 8

1. Predecir los productos de adiciones, oxidaciones, reducciones y rupturas de alquenos, incluidas (a) la orientación de reacción (regioquímica), y (b) la estereoquímica.
2. Proponer mecanismos lógicos que expliquen los productos observados de las reacciones de alquenos, incluidas la regioquímica y la estereoquímica.
3. Utilizar el análisis retrosintético para resolver problemas de síntesis de varios pasos con alquenos como reactivos, intermediarios o productos.
4. Cuando más de un método es útil para la transformación química, elegir el mejor y explicar sus ventajas.
5. Utilizar indicios proporcionados por productos de reacciones como la ozonólisis para determinar la estructura de un alqueno desconocido.

Al estudiar estos capítulos intensivos sobre reacciones, los estudiantes preguntan si deben “memorizar” todas las reacciones. Trabajar con química orgánica es como hablar un idioma extranjero, y las reacciones son nuestro vocabulario. Si no conoce las palabras, ¿cómo puede formar oraciones? Hacer fichas de estudio siempre ayuda.

En la química orgánica, los mecanismos, la regioquímica y la estereoquímica son parte de nuestra gramática. Es necesario que se *familiarice* con las reacciones, como lo hace con las palabras y la gramática que utiliza para hablar. Los problemas y las síntesis de varios pasos son las oraciones de la química orgánica. Debe *practicar* combinando todos los aspectos de su vocabulario para resolver estos problemas.

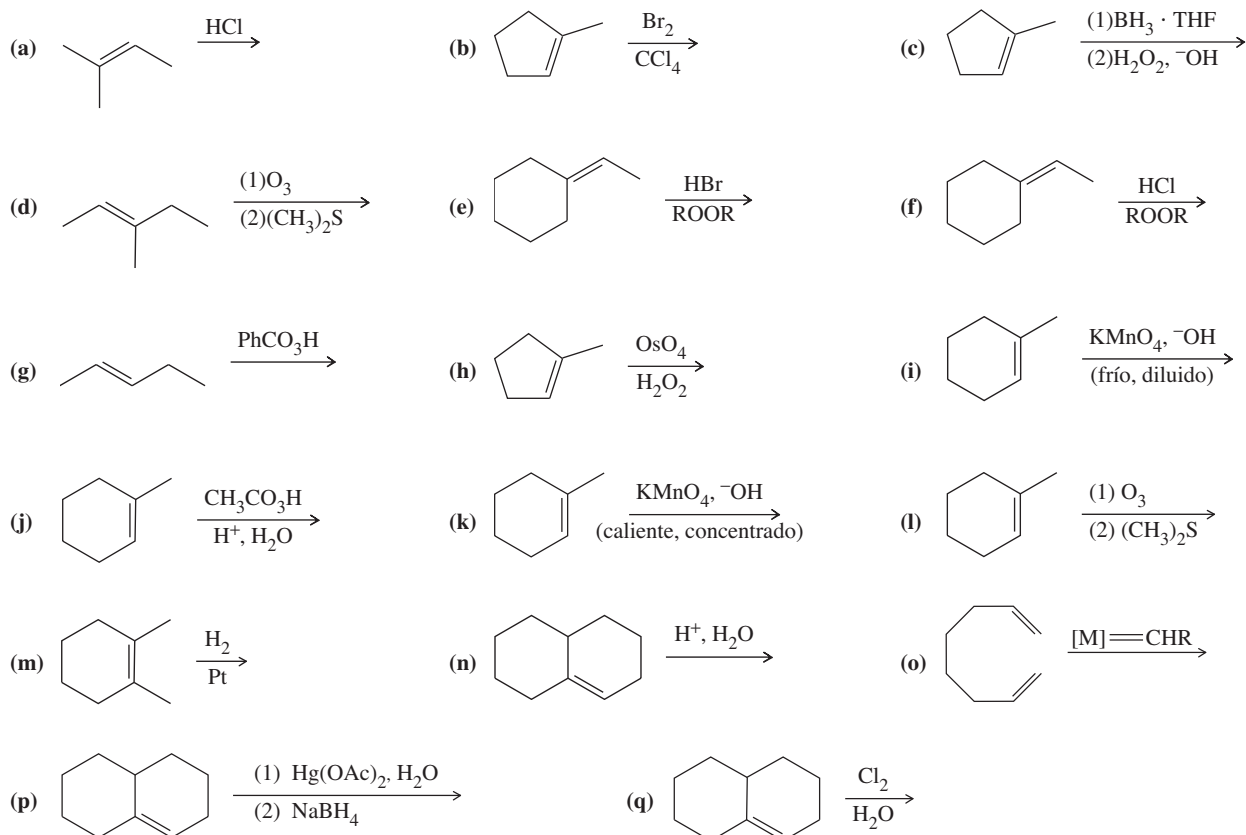
Los estudiantes que no pasan los exámenes, con frecuencia lo hacen porque han memorizado el vocabulario, pero no han practicado la resolución de problemas. Otros no aprueban porque piensan que pueden resolver problemas, pero carecen de vocabulario. Si usted comprende las reacciones y puede resolver los problemas que están al final del capítulo sin regresarse a éste, deberá tener éxito en sus exámenes.

Problemas de estudio

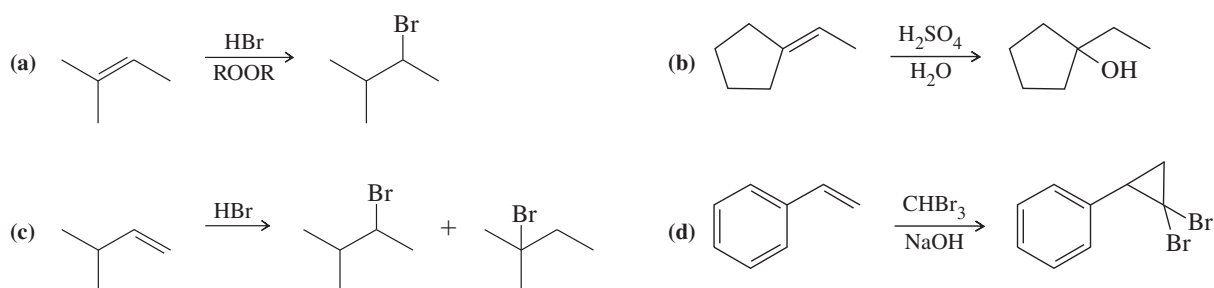
8-46 Defina cada término y mencione un ejemplo.

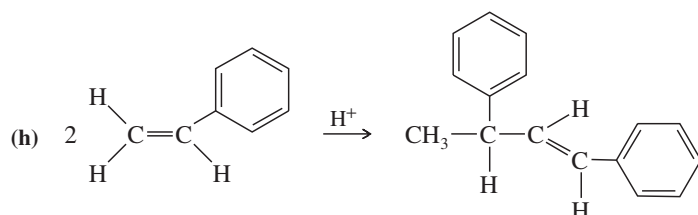
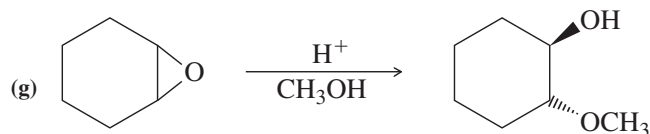
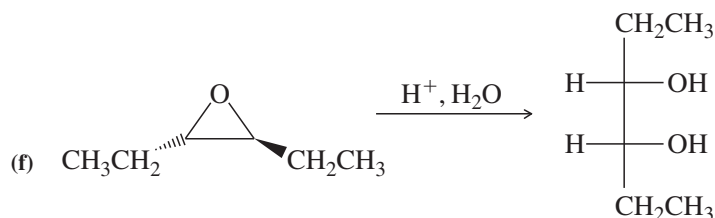
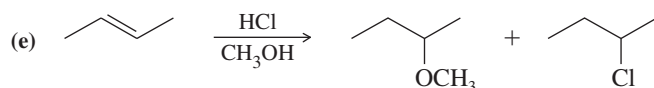
- | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| (a) adición electrofílica | (b) hidratación | (c) inducción asimétrica |
| (d) adición estereoespecífica | (e) adición sin | (f) adición anti |
| (g) adición Markovnikov | (h) hidroxilación | (i) efecto peróxido |
| (j) hidrogenación | (k) polimerización | (l) monómero |
| (m) catálisis heterogénea | (n) halogenación | (o) halohidrina |
| (p) catálisis homogénea | (q) epoxidación | (r) ruptura oxidativa |
| (s) hidroboración | (t) eliminación alfa | (u) eliminación beta |
| (v) oximercuración-desmercuración | (w) adición de carbenos | (x) polimerización catiónica |
| (y) alcóximercuración-desmercuración | (z) polímero de adición | (aa) metátesis de olefinas |

8-47 Prediga los productos principales de las siguientes reacciones; dé las estructuras de cualquier intermediario. Incluya la estereoquímica cuando sea adecuado.

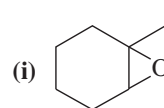
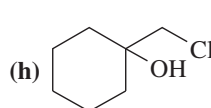
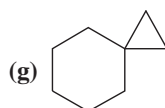
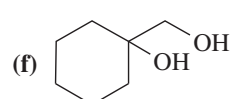
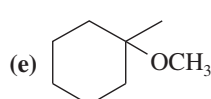
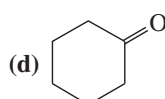
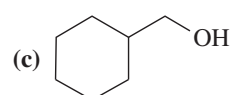
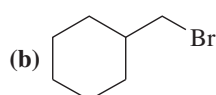
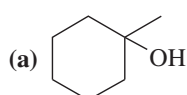
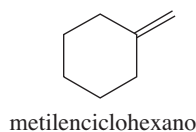


8-48 Proponga mecanismos coherentes para las siguientes reacciones.

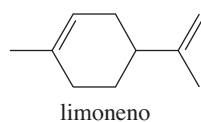




8-49 Muestre cómo sintetizaría cada compuesto utilizando el metilenciclohexano como materia prima.

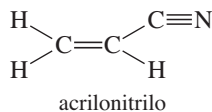
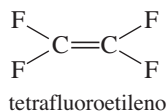
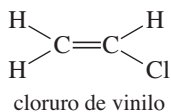


8-50 El limoneno es uno de los compuestos responsables del olor penetrante de los limones. Muestre las estructuras de los productos esperados cuando el limoneno reacciona con un exceso de estos reactivos.

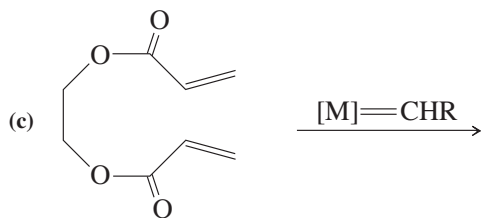
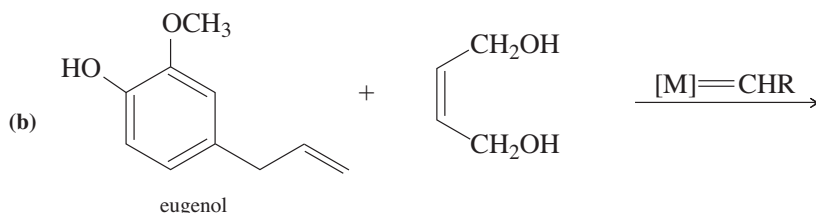
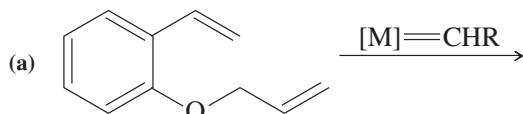


- (a) borano en tetrahidrofurano, seguido de peróxido de hidrógeno en medio básico
- (b) ácido *m*-cloroperoxibenzoico
- (c) ozono, luego sulfuro de dimetilo
- (d) una mezcla de ácido ósmico y peróxido de hidrógeno
- (e) permanganato de potasio caliente y concentrado
- (f) ácido peroxiacético en agua ácida
- (g) hidrógeno y un catalizador de platino
- (h) bromuro de hidrógeno gaseoso
- (i) bromuro de hidrógeno gaseoso en una disolución que contenga peróxido de dimetilo
- (j) agua de bromo
- (k) cloro gaseoso
- (l) acetato mercúrico en metanol, seguido de borohidruro de sodio
- (m) CHBr_3 y NaOH (ac.) al 50 por ciento

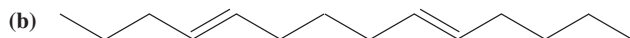
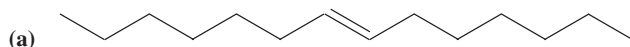
- 8-51** A continuación aparecen las estructuras de tres monómeros. En cada caso, muestre la estructura del polímero que resultaría de la polimerización del monómero. El cloruro de vinilo se polimeriza para producir plásticos de “vinilo” y tubos de PVC. El tetrafluoroetileno se polimeriza para producir Teflón®, el cual se utiliza como recubrimiento antiadherente y también en válvulas y juntas con recubrimiento PTFE. El acrilonitrilo se polimeriza para generar Orlon®, utilizado en suéteres y alfombras.



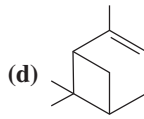
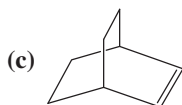
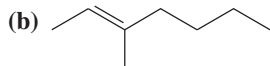
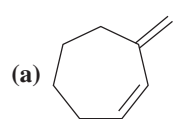
- *8-52** Cuando el estireno (vinilbenceno) se polimeriza comercialmente, con frecuencia se le adiciona alrededor de 1-3 por ciento de 1,4-divinilbenceno. La incorporación de un poco de divinilbenceno le da al polímero más fuerza y mayor resistencia a los disolventes orgánicos. Explique cómo es que una cantidad tan pequeña de divinilbenceno tiene un efecto tan importante sobre las propiedades del polímero.
- 8-53** La polimerización catiónica del isobutileno (2-metilpropeno) aparece en la sección 8-16A. El isobutileno con frecuencia se polimeriza bajo condiciones de radicales libres. Proponga un mecanismo para la polimerización del isobutileno por radicales libres.
- 8-54** Muestre qué productos esperaría de las siguientes reacciones de metátesis, utilizando los catalizadores de Schrock o Grubbs.



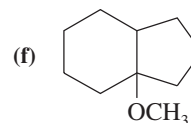
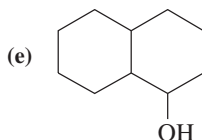
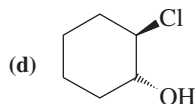
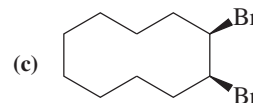
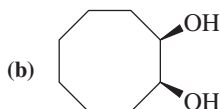
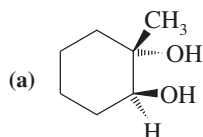
- 8-55** Muestre cómo podría utilizar la metátesis de olefinas para formar los siguientes alquenos a partir de unidades más pequeñas:



- 8-56** Se disuelve ciclohexeno en una disolución de cloruro de litio en cloroformo. A esta disolución se le añade una equivalente de bromo. El material aislado de esta reacción contiene principalmente una mezcla de *trans*-1,2-dibromociclohexano y *trans*-1-bromo-2-clorociclohexano. Proponga un mecanismo que muestre cómo se forman estos compuestos.
- 8-57** Dibuje un diagrama de energía de reacción para los pasos de propagación de la adición de HBr al isobutileno mediante radicales libres. Dibuje curvas que representen las reacciones que lleven a la formación de los productos Markovnikov y antiMarkovnikov. Compare los valores de ΔG° y E_a para los pasos limitantes de la rapidez de reacción, y explique por qué se observa sólo uno de estos productos.
- 8-58** Escriba los productos esperados cuando los siguientes compuestos son ozonizados y reducidos.

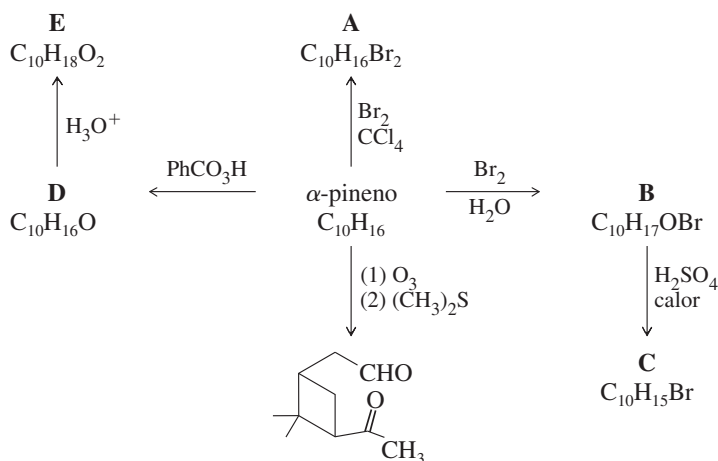


8-59 Muestre cómo prepararía los siguientes compuestos a partir de un alqueno cíclico adecuado.



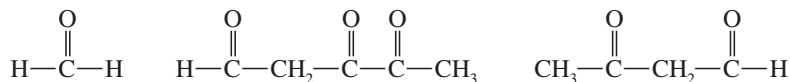
8-60 El compuesto desconocido **X**, C_5H_9Br , no reacciona con bromo o con $KMnO_4$ diluido. Después de tratarlo con *ter*-butóxido de potasio, **X** sólo genera un producto, **Y**, C_5H_8 . A diferencia de **X**, **Y** decolora al bromo y cambia al $KMnO_4$ de púrpura a café. La hidrogenación catalítica de **Y** produce metilciclobutano. La ozonólisis-reducción de **Y** produce el dialdehído **Z**, $C_5H_8O_2$. Proponga estructuras coherentes para **X**, **Y** y **Z**. ¿Hay algún aspecto de la estructura **X** que aún sea desconocida?

8-61 Uno de los constituyentes de la turpentina es el α -pineno, cuya fórmula es $C_{10}H_{16}$. El siguiente esquema (llamado “mapa de ruta”) presenta algunas reacciones del α -pineno. Determine la estructura del α -pineno y de los productos de reacción A hasta E.



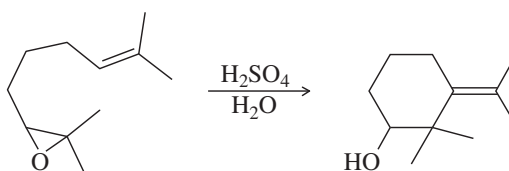
8-62 El atrayente sexual de las moscas tiene la fórmula $C_{23}H_{46}$. Cuando se trata con permanganato de potasio caliente, esta feromona genera dos productos: $CH_3(CH_2)_{12}COOH$ y $CH_3(CH_2)_7COOH$. Sugiera una estructura para este atrayente sexual. Explique qué parte de la estructura es incierta.

8-63 En contacto con un catalizador de platino, un alqueno desconocido reacciona con 3 equivalentes de hidrógeno gaseoso para formar 1-isopropil-4-metilciclohexano. Cuando el alqueno desconocido es ozonizado y reducido, los productos son los siguientes:

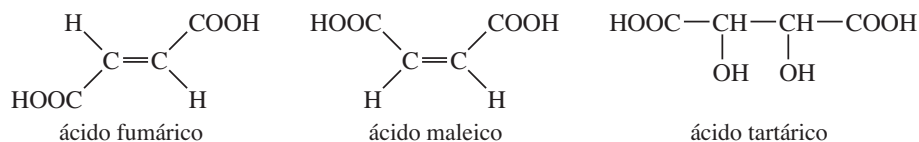


Deduzca la estructura del alqueno desconocido.

*8-64 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



- 8-65** Los dos ácidos butenodioicos se conocen como *ácido fumárico* (*trans*) y *ácido maleico* (*cis*). Al ácido 2,3-dihidroxibutanodioico se le llama *ácido tartárico*.

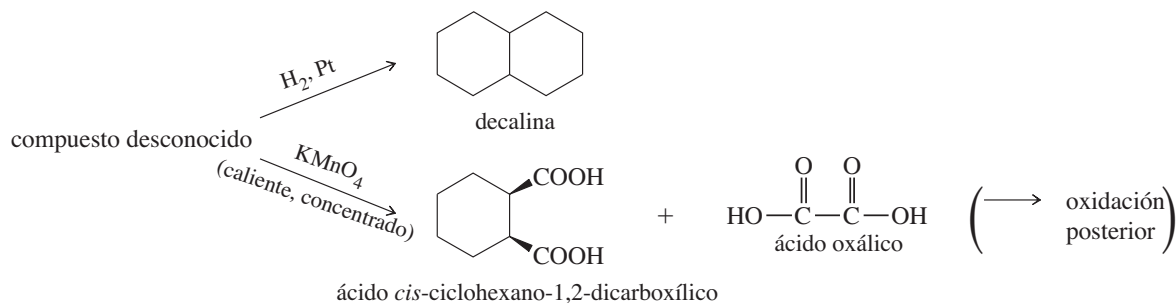


Muestre cómo convertiría

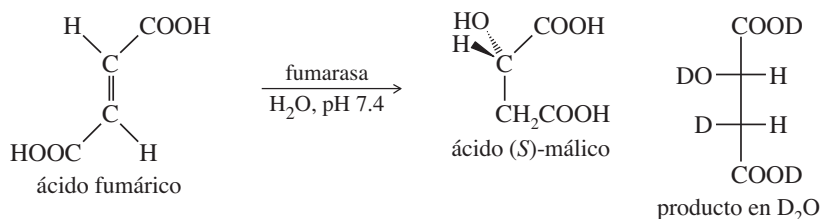
- (a) ácido fumárico en ($\pm$)-ácido tartárico. (b) ácido fumárico en ácido *meso*-tartárico.
 (c) ácido maleico en ($\pm$)-ácido tartárico. (d) ácido maleico en ácido *meso*-tartárico.
- 8-66** El compuesto BD_3 es una forma deuterada del borano. Prediga el producto que se forma cuando 1-metilciclohexeno reacciona con $\text{BD}_3 \cdot \text{THF}$, seguido por peróxido de hidrógeno en medio básico.
- 8-67** Una adición de rutina de HBr a través del enlace doble de un vinilciclopentano produjo una pequeña cantidad de un producto reordenado inesperado. Proponga un mecanismo para la formación de este producto y explique por qué ocurre el reordenamiento.



- 8-68** Un compuesto desconocido decolora el bromo presente en tetracloruro de carbono y experimenta una reducción catalítica que genera decalina. Cuando se trata con permanganato de potasio concentrado y caliente, este compuesto forma ácido *cis*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico y ácido oxálico. Proponga una estructura para el compuesto desconocido.



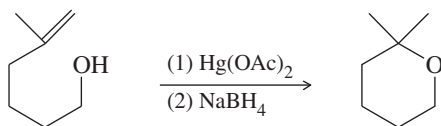
- *8-69** Muchas enzimas catalizan reacciones que son parecidas a aquellas que podríamos utilizar para la síntesis orgánica. Las enzimas tienden a ser estereoespecíficas en sus reacciones, y la inducción asimétrica es común. La siguiente reacción, parte del ciclo del ácido tricarbónico de la respiración celular, se parece a una reacción que podríamos utilizar en el laboratorio; sin embargo, la reacción catalizada por enzimas sólo forma el enantiómero (*S*) del producto, ácido málico.



- (a) ¿Qué tipo de reacción cataliza la fumarasa?
 (b) ¿El ácido fumárico es quiral? ¿El ácido málico es quiral? En la reacción catalizada por enzimas, ¿el producto (ácido málico) es ópticamente activo?

- (c) Si pudiéramos realizar la reacción anterior en el laboratorio, utilizando ácido sulfúrico como catalizador, ¿el producto (ácido málico) sería ópticamente activo?
- (d) ¿Espera que la enzima fumarasa sea una molécula quiral?
- (e) Cuando la reacción catalizada por enzimas se lleva a cabo en D_2O , el *único* producto es el estereoisómero que acabamos de representar. No se forma ningún enantiómero o diastereómero de este compuesto. ¿La reacción catalizada por enzimas es una adición *sin* o *anti*.
- (f) Suponga que contamos con las condiciones para convertir ácido fumárico en ácido málico deuterado, mediante una hidrobromación con $BD_3 \cdot THF$, seguida por una oxidación con D_2O_2 y $NaOD$. Utilice proyecciones de Fischer para mostrar los estereoisómeros del ácido málico deuterado que esperaríamos que se formaran.

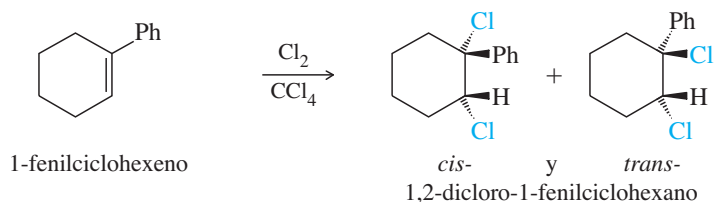
- *8-70** (a) La formación del siguiente compuesto cíclico se ha observado en la oximercuración-desmercuración de este alcohol insaturado. Proponga un mecanismo para esta reacción.

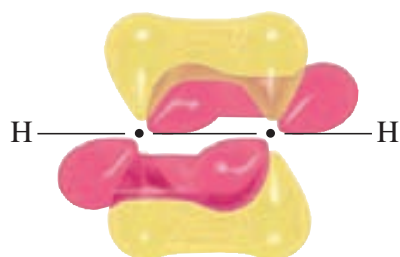


- (b) Prediga el producto de fórmula $C_7H_{13}BrO$ a partir de la reacción de este mismo alcohol insaturado con bromo. Proponga un mecanismo que respalde su predicción.

- *8-71** Un estudiante con poca experiencia hizo reaccionar dec-5-eno con borano en THF, colocó el matraz en un refrigerador y partió a una fiesta. Cuando volvió, descubrió que el refrigerador ya no funcionaba y que el interior estaba muy caliente. Aunque todo el THF se había evaporado del matraz, trató el residuo con peróxido de hidrógeno en medio básico. Para su sorpresa, se generó un buen rendimiento de decan-1-ol. Utilice un mecanismo para demostrar cómo pudo haber ocurrido esta reacción. (*Pista:* la adición de BH_3 es reversible).

- *8-72** Hemos visto muchos ejemplos en los que los halógenos se adicionan a los alquenos con una estereoquímica *anti*, mediante el mecanismo del ion halonio. Sin embargo, cuando el 1-fenilciclohexeno reacciona con cloro en tetracloruro de carbono, se recupera una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del producto. Proponga un mecanismo y explique esta falta de estereoespecificidad.



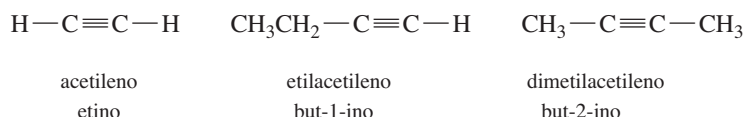


ALQUINOS

9-1

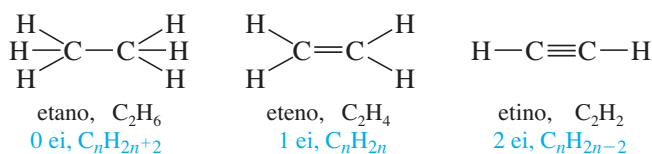
Introducción

Los **alquinos** son hidrocarburos que contienen enlaces triples carbono-carbono. Los alquinos también se conocen como **acetilénos**, ya que son derivados del acetileno, el alquino más simple.

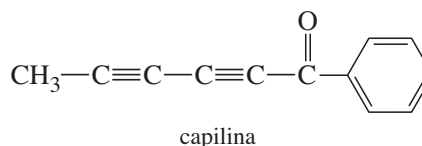
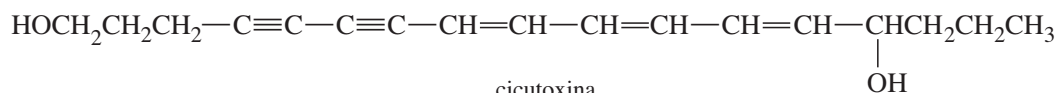


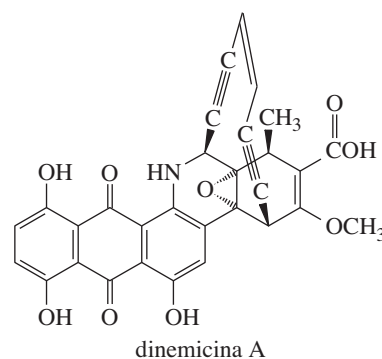
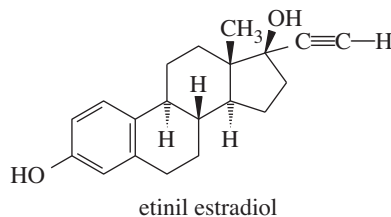
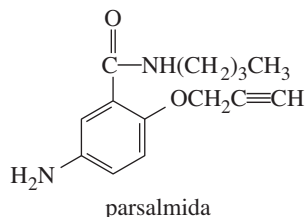
La química del enlace triple carbono-carbono es parecida a la del enlace doble. En este capítulo veremos que los alquinos experimentan casi las mismas reacciones que los alquenos, en especial las adiciones y las oxidaciones. También consideraremos reacciones que son específicas de los alquinos: algunas que dependen de las características únicas del enlace triple $\text{C}\equiv\text{C}$ y otras que dependen de la acidez inusual del enlace acetilénico $\equiv\text{C}-\text{H}$.

Un enlace triple hace que un alquino tenga cuatro hidrógenos menos que el alcano correspondiente. Su fórmula molecular es como la de una molécula con dos enlaces dobles: $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$. Por lo tanto, el enlace triple aporta dos elementos de insaturación (ei) (sección 7-3).



Los alquinos no son tan comunes en la naturaleza como los alquenos, pero algunas plantas utilizan alquinos para protegerse contra enfermedades o depredadores. La cicutoxina es un compuesto tóxico que se encuentra en la cicuta acuática, y la capilina protege a las plantas contra enfermedades fúngicas. El grupo funcional alquino no es común en medicamentos, pero la parsalmida se utiliza como analgésico, y el etinil estradiol (una hormona femenina sintética) es un ingrediente común en las píldoras anticonceptivas. La dinemicina A es un compuesto antibacterial que está siendo probado como agente antitumoral.





PROBLEMA 9-1

Dibuje las fórmulas estructurales de al menos dos alquinos de cada fórmula molecular.

(a) C_6H_{10}

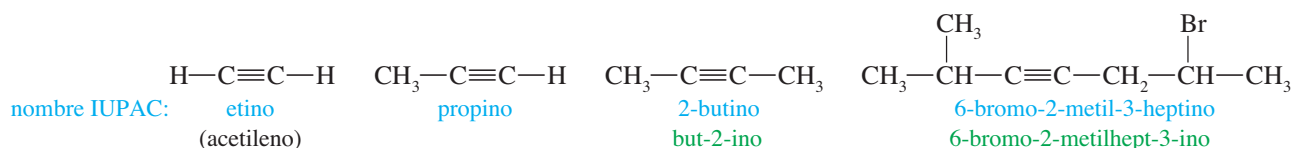
(b) C_8H_{12}

(c) C_7H_8

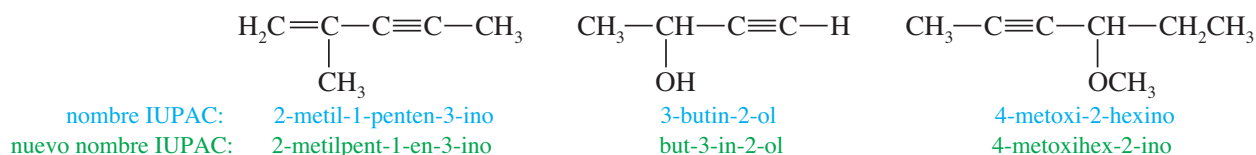
Nombres IUPAC La nomenclatura IUPAC para los alquinos es parecida a la de los alquenos. Localizamos la cadena continua más larga de átomos de carbono que incluya el enlace triple y cambiamos la terminación *-ano* del alcano precursor por la terminación *-ino*. La cadena se numera a partir del extremo más cercano al enlace triple, y la posición de este enlace se establece por su átomo de carbono con la numeración más baja. A los sustituyentes se les asignan números para indicar sus posiciones.

9-2

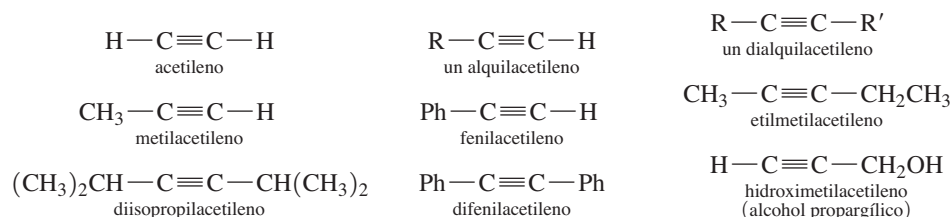
Nomenclatura de los alquinos



Cuando están presentes otros grupos funcionales, los sufijos se combinan para producir los nombres compuestos de los *alquéninos* (un enlace doble y uno triple), los *alquinoles* (un enlace triple y un alcohol), etcétera. El nuevo sistema IUPAC (coloca el número inmediatamente antes del grupo) ayuda a que los nombres sean más claros. Las reglas IUPAC dan a los alcoholes una prioridad más alta que a los alquenos y alquinos, por lo que la numeración comienza en el extremo más cercano al alcohol. Si el enlace doble y el enlace triple están equidistantes a los extremos de la cadena, ésta se numera de tal forma que el enlace doble tenga el número más bajo y no el enlace triple (porque la terminación “-eno” está, por orden alfabético, antes que la terminación “-ino”).

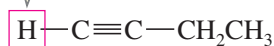


Nombres comunes Los nombres comunes de los alquinos los describen como derivados del acetileno. La mayoría de los alquinos pueden nombrarse como una molécula de acetileno con uno o dos sustituyentes alquilo. Esta nomenclatura es como la nomenclatura común de los éteres, en la que nombramos a los dos grupos alquilo enlazados al oxígeno.



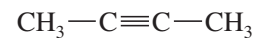
Muchas de las propiedades químicas de un alquino dependen de si hay un hidrógeno acetilénico ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$), es decir, si el enlace triple está al final de una cadena de carbonos. A dichos alquinos se les conoce como **alquinos terminales** o **acetilenos terminales**. Si el enlace triple se encuentra en una posición que no sea el extremo de la cadena de carbonos, al alquino se le llama **alquino interno** o **acetileno interno**.

hidrógeno acetilénico



but-1-ino, un alquino *terminal*

(sin hidrógeno acetilénico)



but-2-ino, un alquino *interno*

PROBLEMA 9-2

Para cada fórmula molecular, dibuje todos los alquinos isoméricos y proporcione sus nombres IUPAC. Encierre en un círculo al hidrógeno acetilénico de cada alquino terminal.

(a) C_5H_8 (tres isómeros)

(b) C_6H_{10} (siete isómeros)

9-3

Propiedades físicas de los alquinos

Las propiedades físicas de los alquinos (tabla 9-1) son parecidas a las de los alcanos y alquenos con masas moleculares similares. Los alquinos son relativamente no polares y casi insolubles en agua. Son muy solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, incluidos la acetona, éter, cloruro de metileno, cloroformo y alcoholes. Muchos alquinos tienen olores característicos, algo desagradables. El acetileno, el propino y los butinos son gases a temperatura ambiente, al igual que los alcanos y alquenos correspondientes. De hecho, los puntos de ebullición de los alquinos son casi iguales a los de los alcanos y alquenos con esqueletos de carbonos parecidos.

TABLA 9-1

Propiedades físicas de alquinos seleccionados

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/cm³)
etino (acetileno)	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	-82	-84	0.62
propino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	-101	-23	0.67
but-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-126	8	0.67
but-2-ino	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$	-32	27	0.69
pent-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-90	40	0.70
pent-2-ino	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-101	55	0.71
3-metilbut-1-ino	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$		28	0.67
hex-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	-132	71	0.72
hex-2-ino	$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-90	84	0.73
hex-3-ino	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-101	82	0.73
3,3-dimetilbut-1-ino	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	-81	38	0.67
hept-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	-81	100	0.73
oct-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	-79	125	0.75
non-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	-50	151	0.76
dec-1-ino	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	-36	174	0.77

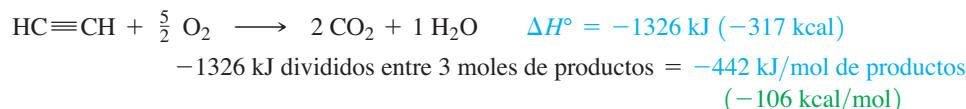
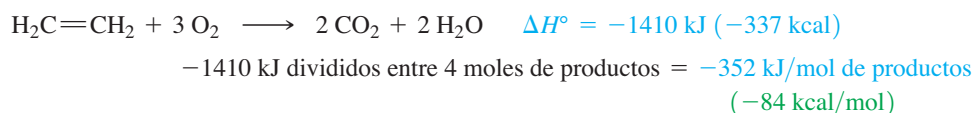
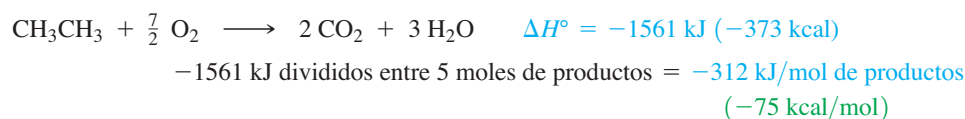
9-4

9-4A Usos del acetileno y del metilacetileno

Importancia comercial de los alquinos

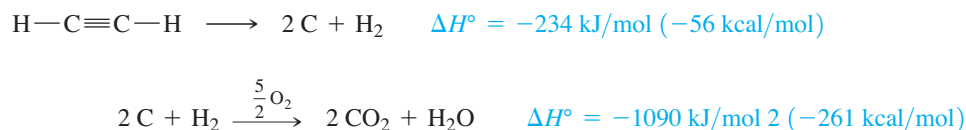
El acetileno es, por mucho, el alquino comercial más importante. Éste es una materia prima importante, pero su principal función es como combustible de sopletes de acetileno/oxígeno. El acetileno es un gas incoloro con un olor muy desagradable, el cual arde en presencia de aire con una flama amarilla negruzca. Sin embargo, cuando la flama es alimentada con oxígeno puro, el color se vuelve azul claro, y su temperatura aumenta de manera drástica. Una com-

paración del calor de combustión del acetileno con el del eteno y el etano muestra por qué este gas es un excelente combustible para una flama de alta temperatura.



Si sólo fuésemos a calentar una casa mediante la combustión de uno de estos combustibles, podríamos elegir al etano, ya que éste produce más calor por mol de gas consumido. En el caso del soplete, necesitamos la *temperatura* más elevada posible de los productos gaseosos. El calor de la reacción debe aumentar la temperatura de los productos a la temperatura de la flama. En general, el aumento en la temperatura de los productos es proporcional al calor liberado *por mol de producto* formado. Este aumento en la temperatura es mayor con el acetileno, el cual libera la mayor cantidad de calor por mol de producto. La flama del soplete de acetileno/oxígeno alcanza temperaturas tan altas como 2800 °C.

Cuando se utilizó por primera vez al acetileno para soldar, se le consideró un gas explosivo y peligroso. El acetileno es termodinámicamente inestable. Cuando el gas comprimido es sometido a un choque térmico o mecánico, se descompone en sus elementos y libera 234 kJ (56 kcal) de energía por mol. Esta descomposición inicial con frecuencia rompe el contenedor, y ocasiona que los productos (hidrógeno y carbono finamente dividido) ardan en el aire.



El acetileno es almacenado y manejado con seguridad en cilindros que están rellenos con un material refractario y humedecido con acetona. El acetileno se disuelve libremente en acetona, y el gas disuelto no es tan propenso a la descomposición. El material refractario ayuda a controlar la descomposición, minimizando el volumen libre del cilindro, y enfriando y controlando cualquier descomposición antes de que se salga de control.

El metilacetileno también se utiliza en los sopletes. Éste no se descompone con tanta facilidad como el acetileno, y arde mejor en el aire (en lugar de oxígeno puro). El metilacetileno es muy adecuado para soldaduras domésticas y para soldaduras que requieren temperaturas más elevadas que las que alcanzan los sopletes de propano. La síntesis industrial del metilacetileno produce una mezcla con su isómero, propadieno (aleno). Esta mezcla se vende de manera comercial bajo el nombre de gas MAPP® (*MetilAcetilenProPadieno*).

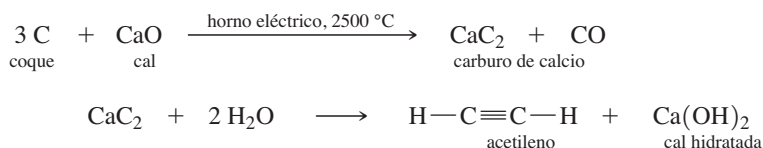


La flama acetileno-oxígeno es lo suficientemente caliente para fundir el acero durante una soldadura. Un soplete de corte utiliza un chorro adicional de oxígeno para quemar el acero fundido.

9-4B Obtención del acetileno

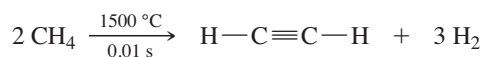
El acetileno, uno de los compuestos químicos orgánicos más baratos, se obtiene a partir del carbón o del gas natural. La síntesis a partir del carbón implica calentar cal y coque (carbón seco)

en un horno eléctrico para producir carburo de calcio. La adición de agua al carburo de calcio produce acetileno y cal hidratada (hidróxido de sodio).



Esta segunda reacción alguna vez sirvió como fuente de luz en las minas de carbón, hasta que estuvieron disponibles las luces que funcionan con baterías. Una lámpara de minero funciona al permitir que gotee agua lentamente sobre cierta cantidad de carburo de calcio. Se produce acetileno, el cual alimenta una pequeña flama en donde arde el gas en el aire, y se produce una luz amarilla parpadeante. Por desgracia, esta flama enciende el gas metano que comúnmente se encuentra en las vetas de carbón y ocasiona explosiones. Las lámparas de minero que funcionan con baterías proporcionan una mejor iluminación y reducen el peligro de explosiones por metano.

La síntesis de acetileno a partir de gas natural es un proceso sencillo. El gas natural está formado principalmente de metano, el cual forma acetileno cuando se calienta por un periodo muy corto.



Aunque esta reacción es endotérmica, hay el doble de moles de productos como de reactivos. El aumento en moles genera un aumento en la entropía y el término $(-T\Delta S)$ de la energía libre $(\Delta G = \Delta H - T\Delta S)$ predomina a esta temperatura tan alta.



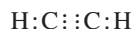
Lámpara de minero a base de carburo. El agua de la cámara superior gotea lentamente sobre el carburo de calcio que se encuentra en la cámara inferior, generando acetileno.

PROBLEMA 9-3

¿Qué reacción experimentaría el acetileno si se mantuviera a 1500°C durante mucho tiempo?

9-5 Estructura electrónica de los alquinos

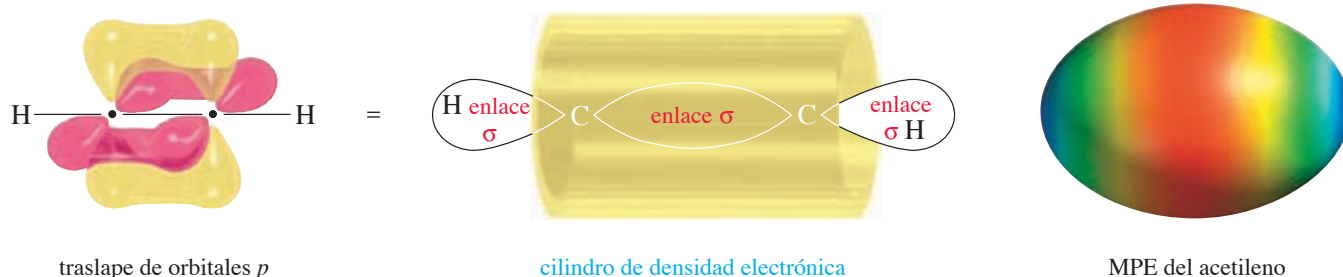
En la sección 2-4 estudiamos la estructura electrónica de un enlace triple. Revisemos esta estructura, utilizando al acetileno como ejemplo. La estructura de Lewis del acetileno muestra tres pares de electrones en la región entre los núcleos de carbono:



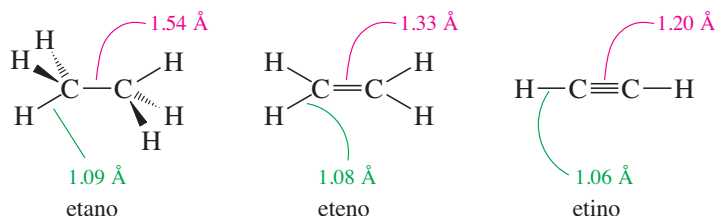
Cada átomo de carbono está enlazado a otros dos átomos y no hay electrones de valencia no enlazados. Cada átomo de carbono necesita dos orbitales híbridos para formar el esqueleto de enlaces sigma. La hibridación del orbital s con un orbital p genera dos orbitales híbridos, orientados a 180° de separación, para cada átomo de carbono. El traslape de estos orbitales híbridos sp con los orbitales s del hidrógeno, produce el esqueleto de enlaces sigma. Resultados experimentales han confirmado esta estructura lineal (180°).



El resultado del traslape de los dos orbitales p no hibridados restantes de cada átomo de carbono es la formación de dos enlaces π . Estos orbitales se traslapan en ángulos rectos entre sí, formando un enlace π con densidad electrónica por arriba y por debajo del enlace sigma $\text{C}-\text{C}$, y el otro con densidad electrónica por delante y por detrás del enlace sigma. La forma de estos enlaces π es tal que se combinan para formar un cilindro de densidad electrónica que envuelve el enlace sigma entre los dos átomos de carbono.



La longitud del enlace carbono-carbono en el caso del acetileno es de $\text{\AA}$, y la de cada enlace carbono-hidrógeno es de $1.06 \text{ \AA}$. Ambos enlaces son más cortos que los enlaces correspondientes del etano y eteno.



El enlace triple es relativamente corto debido al traslape atractivo de tres pares de electrones enlazantes y al gran **carácter s** de los orbitales híbridos sp . Los orbitales híbridos sp presentan aproximadamente la mitad del carácter s (a diferencia de la tercera parte de carácter s de los híbridos sp^2 y de la cuarta parte de los híbridos sp^3), utilizando más del orbital s más cercano y estrechamente unido. Los orbitales híbridos sp también explican los enlaces ligeramente más cortos C—H del acetileno, en comparación con el etileno.

Los alquinos terminales son mucho más ácidos que otros hidrocarburos. La eliminación de un protón acetilénico produce un ion acetiluro, el cual tiene una función principal en la química de los alquinos.

La acidez de un hidrógeno acetilénico se deriva de la naturaleza del enlace híbrido $sp \equiv \text{C—H}$. La tabla 9-2 muestra cómo la acidez de un enlace C—H cambia con su hibridación; se incrementa cuando aumenta el carácter s de los orbitales: $sp^3 < sp^2 < sp$. (Recuerde que un valor *más pequeño* de pK_a corresponde a un ácido más fuerte.) El protón acetilénico tiene aproximadamente 10^{19} veces la acidez del protón vinílico.

La abstracción de un protón acetilénico produce un carbanión que tiene el par de electrones no enlazados en el orbital híbrido sp . Los electrones en este orbital están más cerca del

9-6

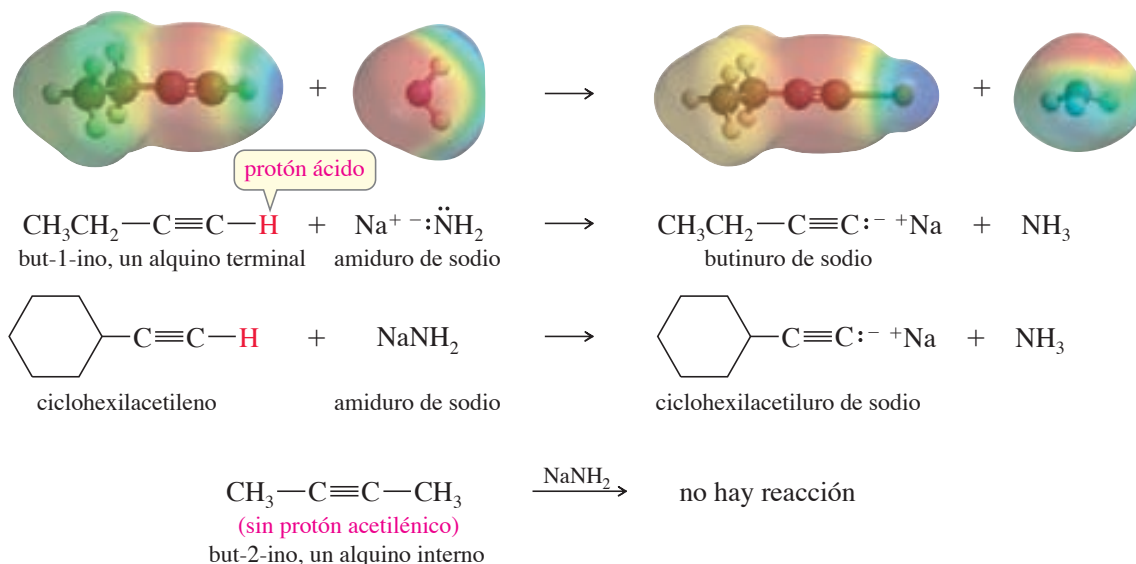
Acidez de los alquinos. Formación de iones acetiluro

TABLA 9-2

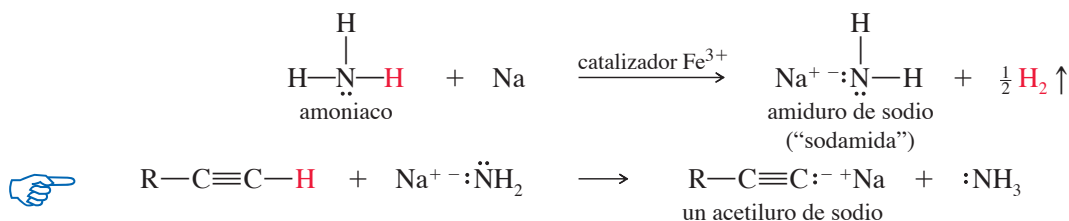
Compuesto	Base conjugada	Hibridación	Carácter s	pK_a	
$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \\ \text{H—C—C—H} \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \\ \text{H—C—C:}^- \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$	sp^3	25%	50	ácido más débil
$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \backslash & / \\ & \text{C}=\text{C} \\ & / & \backslash \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \backslash & / \\ & \text{C}=\text{C:}^- \\ & / & \backslash \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	sp^2	33%	44	
$:\text{NH}_3$	$:\ddot{\text{N}}\text{H}_2^-$	(amoniaco)		35	
$\text{H—C}\equiv\text{C—H}$	$\text{H—C}\equiv\text{C:}^-$	sp	50%	25	
R—OH	$\text{R—}\ddot{\text{O}}:^-$	(alcoholes)		16–18	ácido más fuerte

núcleo, y hay menos separación de carga que en el caso de los carbaniones con el par de electrones no enlazados en orbitales híbridos sp^2 o sp^3 . Se incluyeron el amoniaco y los alcoholes para efectos de comparación; observe que el acetileno puede ser desprotonado por el ion amiduro ($^-\text{NH}_2$), pero no por un ion alcóxido (^-OR).

Las bases muy fuertes (como el amiduro de sodio, NaNH_2) desprotonan los acetilenos terminales para formar carbaniones conocidos como **iones acetiluro** (o **iones alquinuro**). El ion hidróxido y los iones alcóxido no son bases lo suficientemente fuertes para desprotonar alquinos. Los alquinos internos no tienen protones acetilénicos, por lo que no reaccionan.



El amiduro de sodio ($\text{Na}^+ \text{:}\ddot{\text{N}}\text{H}_2^-$) con frecuencia se utiliza como la base para la formación de sales acetiluro. El ion amiduro ($^-\text{NH}_2$) es la base conjugada del amoniaco, un compuesto que a su vez es una base. Sin embargo, el amoniaco también es un ácido muy débil, con una $K_a = 10^{-35}$ ($\text{p}K_a = 35$). Uno de sus hidrógenos puede ser reducido por sodio metálico para formar la sal de sodio del ion amiduro, una base conjugada muy fuerte.



Los iones acetiluro son nucleófilos fuertes. De hecho, uno de los mejores métodos para sintetizar alquinos sustituidos es mediante el ataque nucleofílico de un ion acetiluro sobre un haluro de alquilo no impedido. En la sección 9-7A consideraremos con detalle esta reacción de desplazamiento.



PROBLEMA 9-4

Los puntos de ebullición del hex-1-eno (64 °C) y el hex-1-ino (71 °C) son lo suficientemente cercanos por lo que resulta difícil lograr una separación limpia mediante una destilación. Muestre cómo utilizaría la acidez del hex-1-ino para eliminar la última traza de éste de una muestra de hex-1-eno.

PROBLEMA 9-5

Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base, o indique si no ocurriría una reacción significativa.

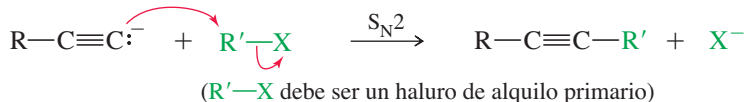
- (a) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{NaNH}_2$ (b) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{CH}_3\text{Li}$
 (c) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{NaOCH}_3$ (d) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{NaOH}$
 (e) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}:^- + \text{Na}^+ + \text{CH}_3\text{OH}$ (f) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}:^- + \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O}$
 (g) $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}:^- + \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (h) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{NaNH}_2$
 (i) $\text{CH}_3\text{OH} + \text{NaNH}_2$

En general se utilizan dos métodos diferentes para sintetizar alquinos. En el primero, un electrófilo adecuado experimenta un ataque nucleofílico por parte de un ion acetiluro. El electrófilo puede ser un haluro de alquilo primario no impedido (experimenta $\text{S}_{\text{N}}2$), o puede ser un compuesto carbonílico (experimenta adiciones para formar alcoholes). Cualquiera de las reacciones une dos fragmentos y genera un producto con un esqueleto de carbonos ampliado. Este método se utiliza en muchas síntesis de alquinos en laboratorio.

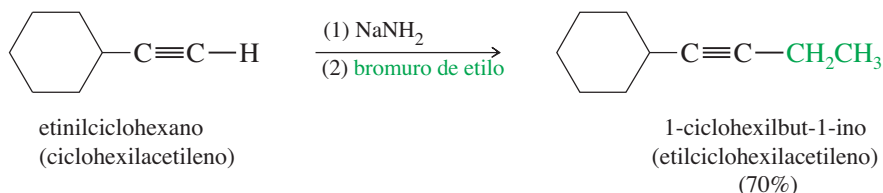
El segundo método forma el enlace triple por medio de una doble deshidrohalogenación de un dihaluro. Esta reacción no amplía el esqueleto de carbonos. Puede ocurrir la isomerización del enlace triple (vea la sección 9-8), por lo que la deshidrohalogenación es útil sólo cuando el producto deseado tiene el enlace triple en una posición termodinámicamente favorecida.

9-7**Síntesis de alquinos a partir de acetiluros****9-7A Alquilación de iones acetiluro**

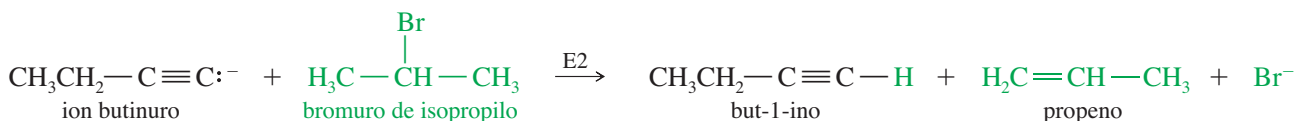
Un ion acetiluro es una base fuerte y un nucleófilo fuerte. Puede desplazar un ion haluro de un sustrato adecuado y producir un acetileno sustituido.



Si esta reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ debe producir un buen rendimiento, el haluro de alquilo debe ser un excelente sustrato $\text{S}_{\text{N}}2$: debe ser primario, sin sustituyentes voluminosos o ramificaciones cercanas al centro de reacción. En los siguientes ejemplos, los iones acetiluro desplazan haluros primarios para formar alquinos ampliados



Si el acercamiento por la parte posterior está impedido, el ion acetiluro puede abstraer un protón y producir una eliminación mediante el mecanismo $\text{E}2$.



Consejo para resolver problemas

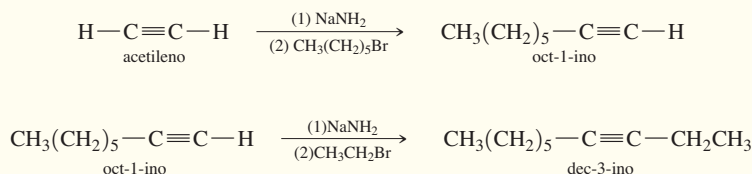
La alquilación de los iones acetiluro es una excelente forma de hacer más grande una cadena de carbonos. El enlace triple después puede reducirse (a un alcano o a un alqueno) si es necesario.

PROBLEMA RESUELTO 9-1

Muestre cómo podría sintetizar el dec-3-ino a partir de acetileno y cualesquier haluros de alquilo necesarios.

SOLUCIÓN

Otro nombre para el dec-3-ino es etil *n*-hexilacetileno. Éste puede producirse adicionando un grupo etilo y un grupo hexilo al acetileno. Esto puede hacerse en cualquier orden. Comenzaremos con la adición del grupo hexilo.

**PROBLEMA 9-6**

Muestre los reactivos e intermediarios involucrados en el otro orden de la síntesis del dec-3-ino, adicionando primero el grupo etilo y el grupo hexilo al final.

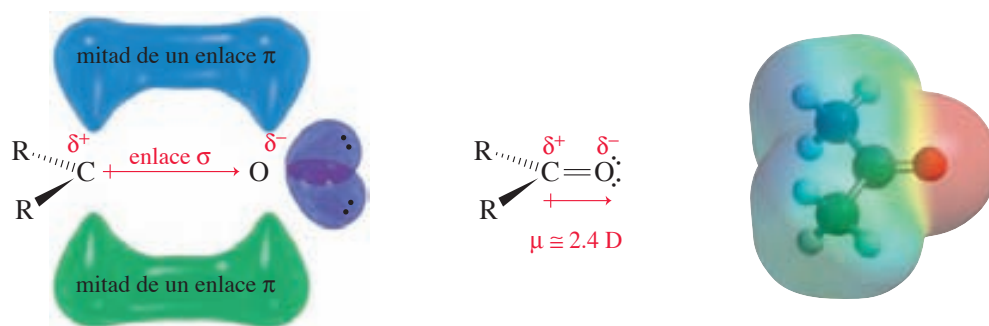
PROBLEMA 9-7

Muestre cómo podría sintetizar los siguientes compuestos, utilizando acetileno y cualesquier haluros de alquilo como materias primas. Si el compuesto dado no puede sintetizarse con este método, explique por qué.

- | | |
|----------------------|----------------------|
| (a) hex-1-ino | (b) hex-2-ino |
| (c) hex-3-ino | (d) 4-metilhex-2-ino |
| (e) 5-metilhex-2-ino | (f) ciclodecino |

9-7B Adición de iones acetiluro a grupos carbonilo

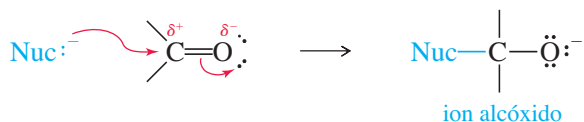
Al igual que otros carbaniones, los iones acetiluro son nucleófilos fuertes y bases fuertes. Además de desplazar iones haluro en reacciones S_N2 , pueden adicionarse a grupos carbonilo ($\text{C}=\text{O}$). La figura 9-1 muestra la estructura del grupo carbonilo. Como el oxígeno es más elec-

**FIGURA 9-1**

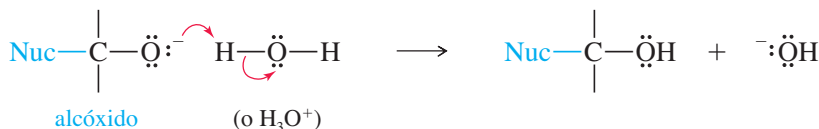
El enlace doble $\text{C}=\text{O}$ de un grupo carbonilo se parece al enlace doble $\text{C}=\text{C}$ de un alqueno; sin embargo, el enlace doble del grupo carbonilo está muy polarizado. El átomo de oxígeno tiene una carga parcial negativa, y el átomo de carbono tiene una carga parcial positiva.

tronegativo que el carbono, el enlace doble $C=O$ se polariza. El átomo de oxígeno tiene una carga parcial negativa equilibrada por una cantidad igual de carga positiva sobre el átomo de carbono.

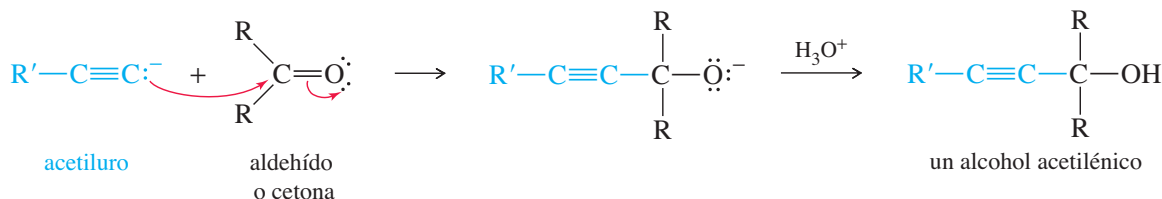
El carbono cargado positivamente es electrofílico; el ataque de un nucleófilo coloca una carga negativa sobre el átomo de oxígeno electronegativo.



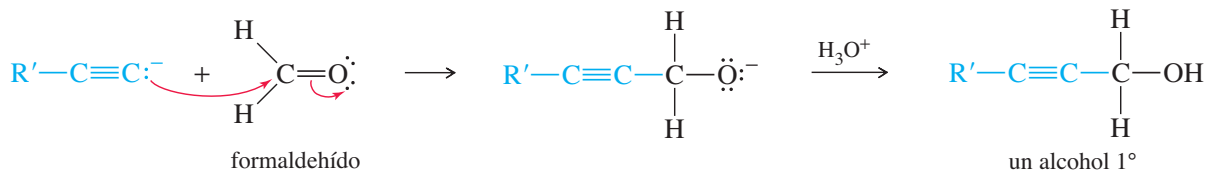
El producto de este ataque nucleofílico es un ion alcóxido, una base fuerte. (Un **ion alcóxido** es la base conjugada de un alcohol, un ácido débil.) La adición de agua o un ácido diluido protona al alcóxido para formar el alcohol.



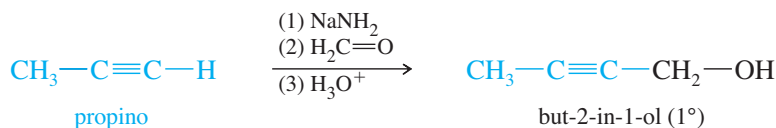
Un ion acetiluro puede fungir como nucleófilo en esta adición a un grupo carbonilo. El ion acetiluro se adiciona al grupo carbonilo para formar un ion alcóxido. La adición de ácido diluido (en un paso posterior) protona el alcóxido para formar el alcohol.



Un acetiluro se adiciona al formaldehído ($H_2C=O$) para formar (después del paso de protonación) un alcohol primario con un átomo de carbono más de los que había en el acetiluro.

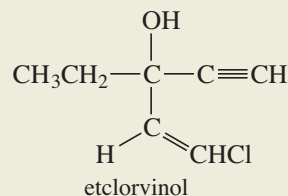


Ejemplo



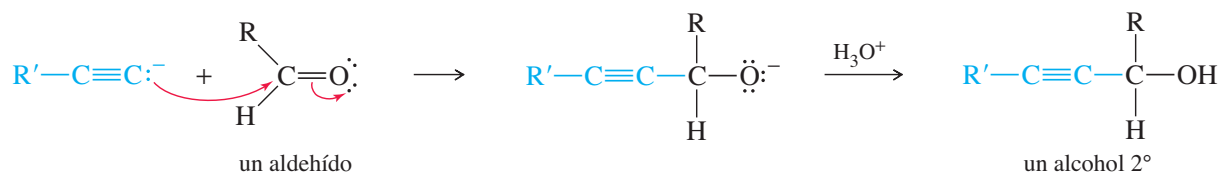
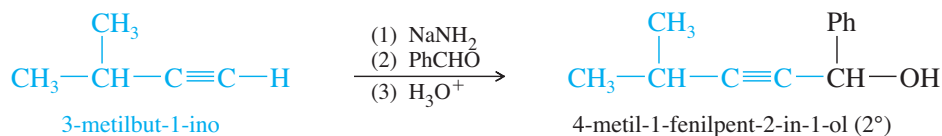
Un acetiluro se adiciona a un aldehído para formar, después de la protonación, un alcohol secundario. Los dos grupos del alcohol secundario son el acetiluro y el grupo alquilo que estaba enlazado al grupo carbonilo del aldehído.

La adición de un ion acetiluro a un grupo carbonilo se utiliza en la síntesis de etclorvinol, un fármaco empleado para producir somnolencia e inducir el sueño. El etclorvinol es relativamente no polar, lo que mejora su distribución en el tejido graso del sistema nervioso central.

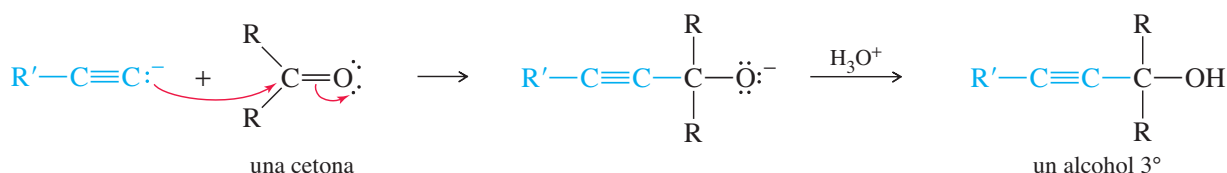
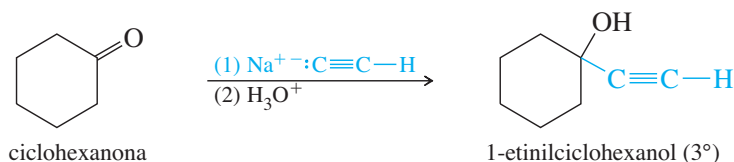


Consejo para resolver problemas

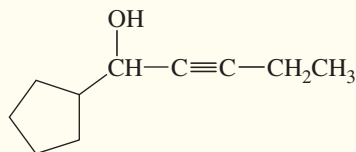
Los números (1), (2), (3), etcétera, se utilizan para mostrar sobre una sola flecha la secuencia de las reacciones individuales. Si omitiéramos los números, implicaría, de forma incorrecta, la mezcla de todos estos reactivos juntos, en lugar de adicionarlos en pasos distintos.

*Ejemplo*

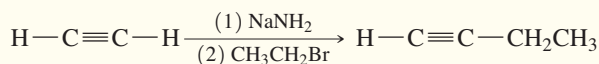
Una cetona tiene dos grupos alquilo enlazados al átomo de carbono del grupo carbonilo. La adición de un acetiluro, seguido de una protonación, genera un alcohol terciario. Los tres grupos alquilo enlazados al átomo de carbono del carbinol (el carbono que tiene el grupo —OH) son el acetiluro y los dos grupos alquilo originalmente enlazados al grupo carbonilo de la cetona.

*Ejemplo***PROBLEMA RESUELTO 9-2**

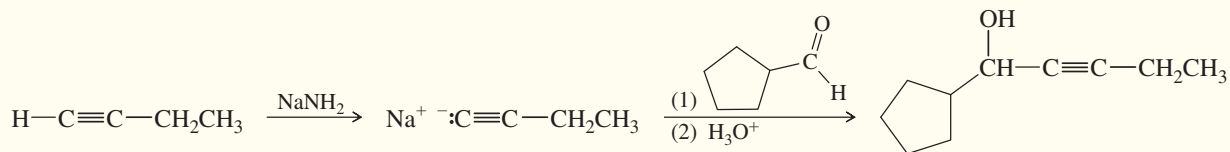
Muestre cómo sintetizaría el siguiente compuesto, comenzando con acetileno y cualesquier reactivos adicionales necesarios.

**SOLUCIÓN**

Debemos adicionar dos grupos al acetileno: un grupo etilo y un aldehído de seis carbonos (para formar el alcohol secundario). Si primero formáramos el grupo alcohol, el grupo —OH menos ácido interferiría con la alquilación realizada por el grupo etilo. Por lo tanto, debemos adicionar primero el grupo etilo menos reactivo, y más adelante adicionar el grupo alcohol en la síntesis.



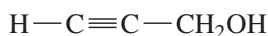
El grupo etilo no es ácido y no interfiere con la adición del segundo grupo:



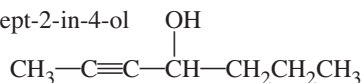
PROBLEMA 9-8

Muestre cómo sintetizaría cada compuesto, comenzando con acetileno y cualesquier reactivos adicionales necesarios.

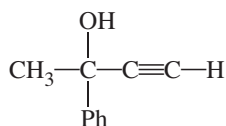
(a) prop-2-in-1-ol (alcohol propargílico)



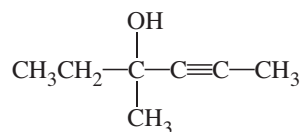
(b) hept-2-in-4-ol



(c) 2-fenilbut-3-in-2-ol



(d) 3-metilhex-4-in-3-ol



Consejo para resolver problemas

Si una síntesis requiere tanto la alquilación de un acetiluro como la adición a un grupo carbonilo, primero adicione el grupo menos reactivo: alquile, luego adicione el alquilacetiluro al grupo carbonilo. En general, debe adicionar los grupos funcionales reactivos casi al final de la síntesis.

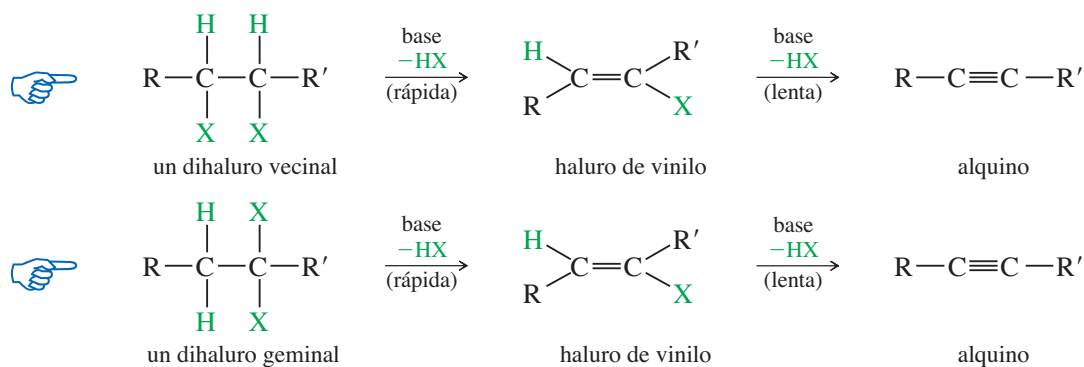
PROBLEMA 9-9

Muestre cómo sintetizaría 2-fenilhex-3-in-2-ol, comenzando con acetofenona (PhCOCH_3) y cualesquier reactivos necesarios. ("2-ol" significa que hay un grupo OH en el carbono C2).

En algunos casos podemos generar un enlace triple carbono-carbono mediante la eliminación de dos moléculas de HX de un dihaluro. La deshidrohalogenación de un dihaluro *geminal* o *vecinal* forma un haluro de vinilo. Bajo condiciones muy básicas, puede ocurrir una segunda deshidrohalogenación para formar un alquino.

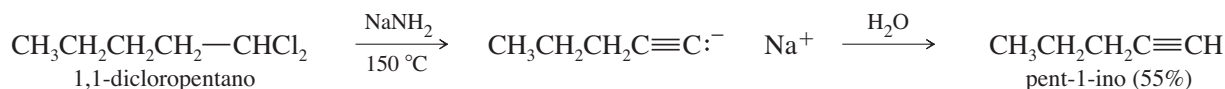
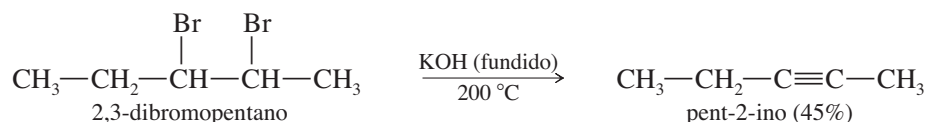
9-8

Síntesis de alquinos por reacciones de eliminación

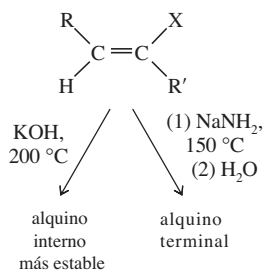


Ya hemos visto (sección 7-9A) muchos ejemplos de la deshidrohalogenación de los haluros de alquilo. Sin embargo, el segundo paso es nuevo, ya que involucra la deshidrohalogenación de un haluro de vinilo para formar un alquino. Esta segunda deshidrohalogenación ocurre sólo

bajo condiciones extremadamente básicas; por ejemplo, KOH fundido (derretido) o KOH en alcohol en un tubo sellado, generalmente calentado a temperaturas cercanas a los 200 °C. El amiduro de sodio también se utiliza para la doble deshidrohalogenación. Debido a que el ion amiduro ($^-:\text{NH}_2$) es una base mucho más fuerte que el hidróxido, la reacción del amiduro ocurre a una menor temperatura. Utilizar KOH o amiduro de sodio a estas temperaturas tan elevadas, implica condiciones de reacción muy drásticas, conduciendo a reacciones secundarias y reordenamientos. Los rendimientos por lo general son malos. Elegimos con cuidado las siguientes reacciones para formar productos que no son propensos a reacciones secundarias. La eliminación por KOH tiende a producir el alquino interno más estable. La eliminación por amiduro de sodio tiende a producir un alquino terminal (cuando es posible), ya que el hidrógeno acetilénico es desprotonado por el ion amiduro, y se produce un ion acetiluro como producto inicial.



Consejo para resolver problemas



PROBLEMA 9-10

Cuando el 2,2-dibromo-1-fenilpropano se calienta durante mucho tiempo a 200 °C en KOH fundido, el producto principal es un compuesto con un olor desagradable de fórmula C_9H_8 . Proponga una estructura para este producto y escriba un mecanismo que explique su formación.

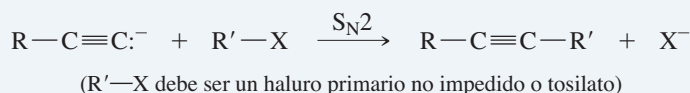
PROBLEMA 9-11

Cuando el 2,2-dibromo-1-fenilpropano se calienta a 150 °C durante mucho tiempo con amiduro de sodio, el producto principal (después de una adición de agua) es un compuesto diferente de olor desagradable y con fórmula C_9H_8 . Proponga una estructura para este producto y escriba un mecanismo que explique su formación.

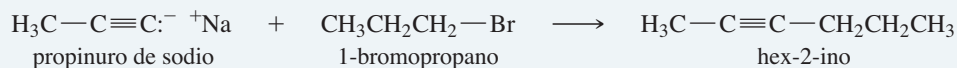
RESUMEN

Síntesis de alquinos

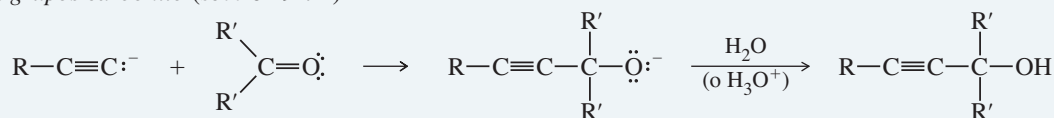
1. Alquilación de iones acetiluro (sección 9-7A)

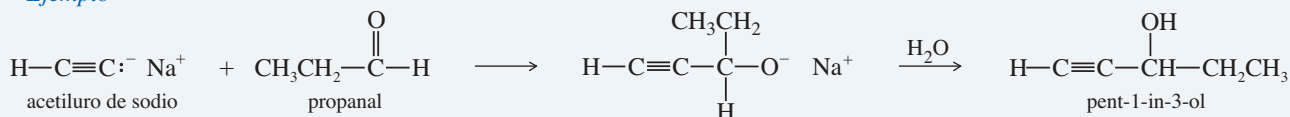
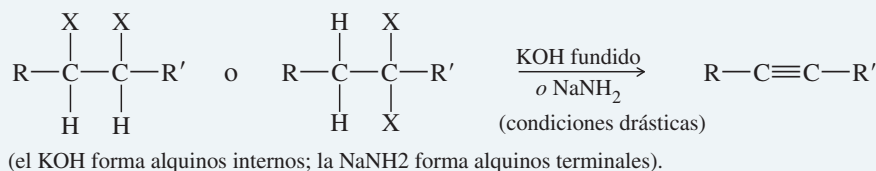
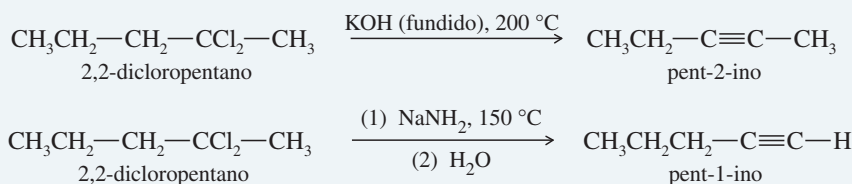


Ejemplo



2. Adiciones a grupos carbonilo (sección 9-7B)



Ejemplo**3. Doble deshidrohalogenación de dihaluros de alquilo** (sección 9-8)*Ejemplos*

Ya hemos explicado algunas de las reacciones más importantes de los alquinos. Por ejemplo, el ataque nucleofílico de los iones acetiluro sobre los electrófilos es uno de los mejores métodos para formar alquinos más complicados (sección 9-7). Ahora consideraremos reacciones que involucran transformaciones del propio enlace triple carbono-carbono.

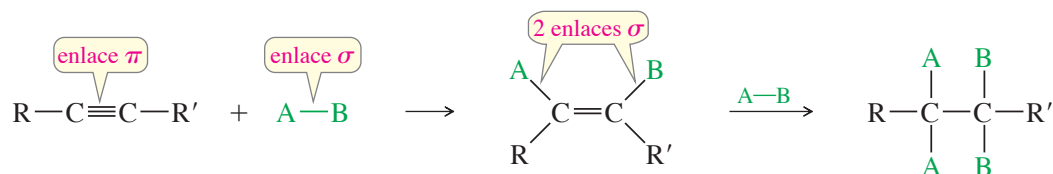
Muchas de las reacciones de los alquinos son parecidas a las reacciones correspondientes de los alquenos, ya que ambos involucran enlaces π entre dos átomos de carbono. Al igual que el enlace π de un alqueno, los enlaces π de un alquino son ricos en densidad electrónica, y rápidamente experimentan reacciones de adición. La tabla 9-3 muestra cómo las diferencias de energía entre los tipos de enlaces carbono-carbono pueden utilizarse para estimar la energía necesaria para romper un enlace en particular. La energía de enlace correspondiente al enlace triple de un alquino es aproximadamente 226 kJ (54 kcal) mayor que la energía de enlace correspondiente al enlace doble de un alqueno. Ésta es la energía necesaria para romper uno de los enlaces π de un alquino.

Los reactivos se adicionan a través de los enlaces triples de los alquinos, justamente como se adicionan a través de los enlaces dobles de los alquenos. En efecto, esta reacción convierte un enlace π y un enlace σ en dos enlaces σ . Debido a que los enlaces σ son generalmente más fuertes que los enlaces π , la reacción es exotérmica. Los alquinos tienen dos enlaces π , por lo que hasta dos moléculas pueden adicionarse a través del enlace triple, dependiendo de los reactivos y las condiciones de la reacción.

9-9**Reacciones de adición de alquinos****TABLA 9-3**

Energías de enlace aproximadas de los enlaces carbono-carbono

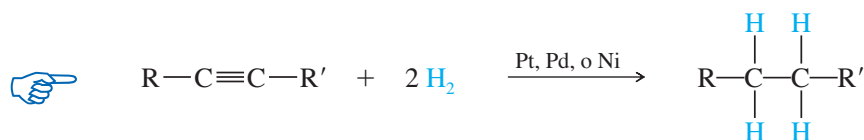
Enlace	Energía total	Tipo de enlace	Energía aproximada
C—C	347 kJ (83 kcal)	enlace σ de un alcano	347 kJ (83 kcal)
C=C	611 kJ (146 kcal)	enlace π de un alqueno	264 kJ (63 kcal)
C≡C	837 kJ (200 kcal)	segundo enlace π de un alquino	226 kJ (54 kcal)



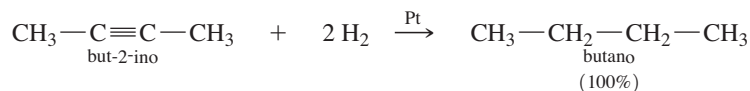
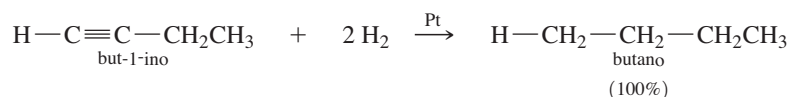
Debemos considerar la posibilidad de una adición doble, siempre que un reactivo se adicione a través del enlace triple de un alquino. Algunas condiciones pueden permitir que la reacción se detenga después de una sola adición, mientras que otras condiciones generan una adición doble.

9-9A Hidrogenación catalítica para formar alcanos

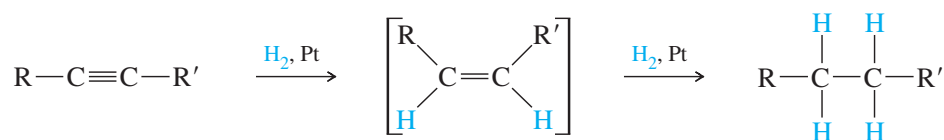
En presencia de un catalizador adecuado, el hidrógeno se adiciona a un alquino, reduciéndolo a un alcano. Por ejemplo, cuando cualquiera de los isómeros del butino reacciona con hidrógeno y un catalizador de platino, el producto es *n*-butano. Los catalizadores de platino, paladio y níquel se utilizan comúnmente en esta reducción.



Ejemplos



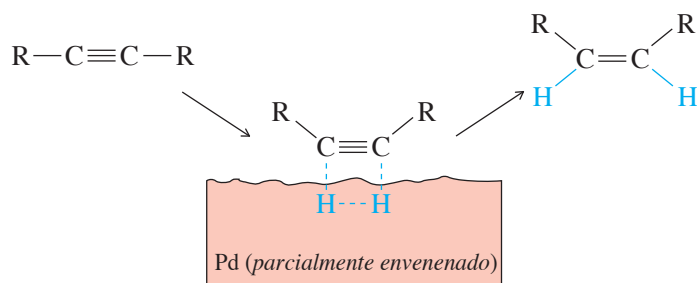
La hidrogenación catalítica ocurre en dos etapas, con un alqueno como intermediario. Con catalizadores eficientes como el platino, paladio o níquel, por lo general resulta imposible detener la reacción en la etapa del alqueno.



9-9B Hidrogenación catalítica para obtener alquenos *cis*

La hidrogenación de un alquino puede ser detenida en la etapa del alqueno si utilizamos un catalizador “envenenado” (parcialmente desactivado), el cual se obtiene tratando un buen catalizador con un compuesto que hace que éste sea menos efectivo. El **catalizador de Lindlar**¹ es un catalizador de paladio envenenado, formado por sulfato de bario en polvo cubierto con

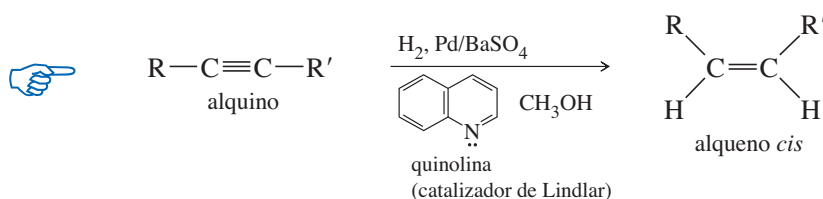
¹El catalizador de Lindlar era originalmente Pd sobre $CaCO_3$, desactivado con $Pb(OAc)_2$. Cram y Allinger modificaron el procedimiento para utilizar Pd sobre $BaSO_4$, desactivado con quinolina.



■ FIGURA 9-2

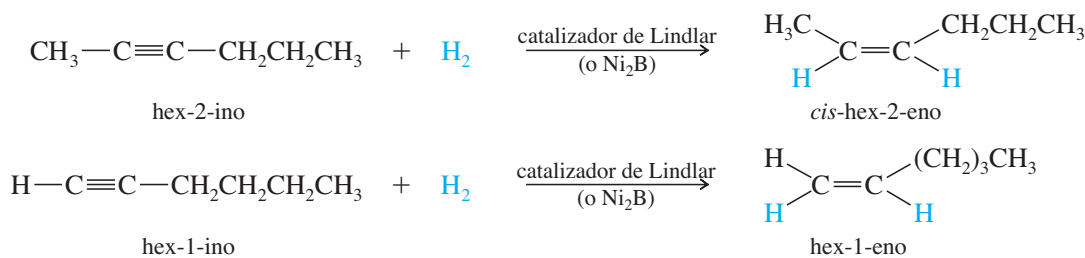
Hidrogenación catalítica de alquinos utilizando el catalizador de Lindlar.

paladio, envenenado con quinolina. El boruro de níquel (Ni_2B) es una nueva alternativa al catalizador de Lindlar, el cual se prepara más fácilmente y con frecuencia produce mejores rendimientos.



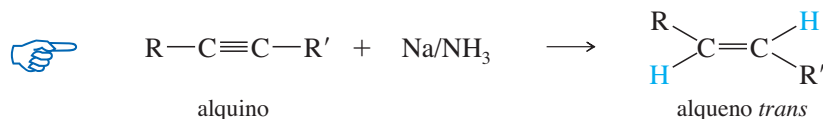
La hidrogenación catalítica de los alquinos es parecida a la de los alquenos, y ambas proceden con estereoquímica *sin*. En la hidrogenación catalítica, la cara de un enlace π se acerca al catalizador sólido, y el catalizador debilita el enlace π , permitiendo la adición de dos átomos de hidrógeno (figura 9-2). La adición simultánea (o casi simultánea) de dos átomos de hidrógeno a la misma cara del alquino garantiza la estereoquímica *sin*.

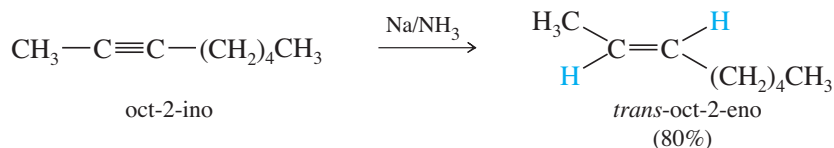
En el caso de un alquino interno, la adición *sin* genera un producto *cis*. Por ejemplo, cuando el hex-2-ino es hidrogenado utilizando el catalizador de Lindlar, el producto es *cis*-hex-2-eno.



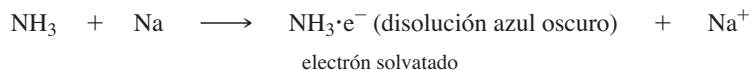
9-9C Reducción con metal-amoniaco para obtener alquenos *trans*

Para formar un alqueno *trans*, deben adicionarse dos hidrógenos al alquino con estereoquímica *anti*. El sodio metálico en amoniaco líquido reduce a los alquinos con estereoquímica *anti*, por lo que esta reducción se utiliza para convertir alquinos en alquenos *trans*.



Ejemplo

El amoníaco (pe -33°C) es un gas a temperatura ambiente, pero se mantiene líquido utilizando hielo seco para enfriar el recipiente de reacción. Cuando el sodio se disuelve en amoníaco líquido, éste libera electrones, los cuales producen un color azul oscuro. Estos electrones solvatados son los que en realidad reducen al alquino.

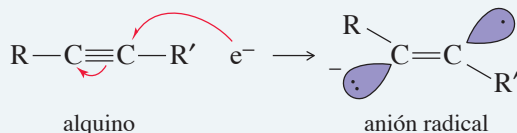


La reducción con metal-amoníaco procede mediante la adición de un electrón al alquino para formar un anión radical, y después por la protonación para generar un radical neutro. Los protones son proporcionados por el amoníaco disolvente o por un alcohol adicionado como disolvente extra. La adición de otro electrón, seguida por la de otro protón, genera el producto.

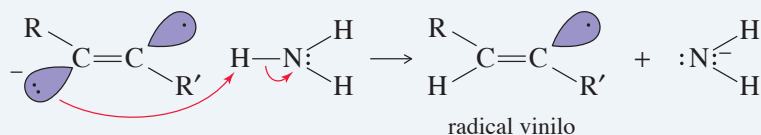
MECANISMO 9-1 Reducción con metal-amoníaco de un alquino

Este mecanismo involucra la adición de un electrón, seguido por un protón, luego la adición de un segundo electrón, seguido por un segundo protón.

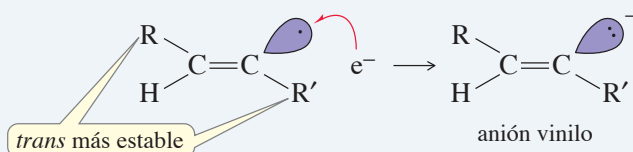
Paso 1: un electrón se adiciona al alquino, formando un anión radical.



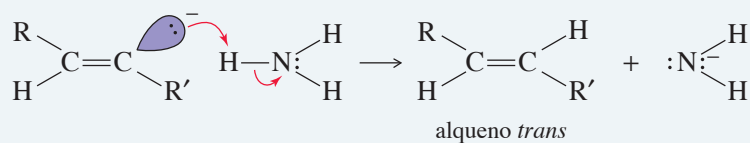
Paso 2: el anión radical es protonado para formar un radical.



Paso 3: un electrón se adiciona al radical, formando un anión.



Paso 4: la protonación del anión produce un alqueno.



La estereoquímica *anti* de la reducción con sodio-amoniaco al parecer se debe a la mayor estabilidad del radical vinilo en la configuración *trans*, donde los grupos alquilo están más separados. Un electrón se adiciona al radical *trans* para producir un anión vinilo *trans*, el cual se protona rápidamente para formar el alqueno *trans*.

PROBLEMA 9-12

Muestre cómo convertiría

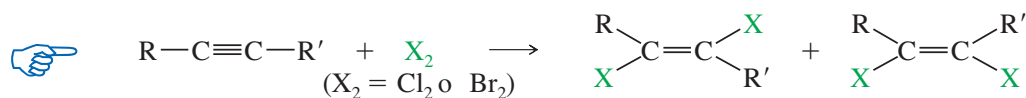
- (a) oct-3-ino en *cis*-oct-3-eno (b) pent-2-ino en *trans*-pent-2-eno
(c) *cis*-ciclodeceno en *trans*-ciclodeceno (d) but-1-ino en *cis*-hex-3-eno

PROBLEMA 9-13

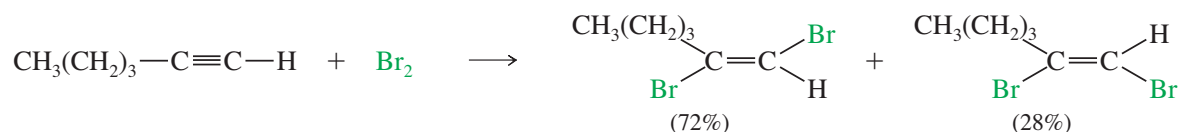
La fragancia del (*Z*)-1-fenilhex-2-en-1-ol se parece a la de las rosas, con un ligero aroma cítrico. Muestre cómo podría sintetizar este compuesto a partir de benzaldehído (PhCHO) y cualquier otro reactivo que necesite.

9-9D Adición de halógenos

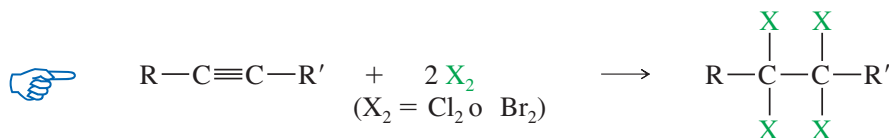
El bromo y el cloro se adicionan a los alquinos de la misma forma en que se adicionan a los alquenos. Si 1 mol de halógeno se adiciona a 1 mol de un alquino, el producto es un dihaloalqueno. La estereoquímica de adición puede ser *sin* o *anti*, y con frecuencia los productos son mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



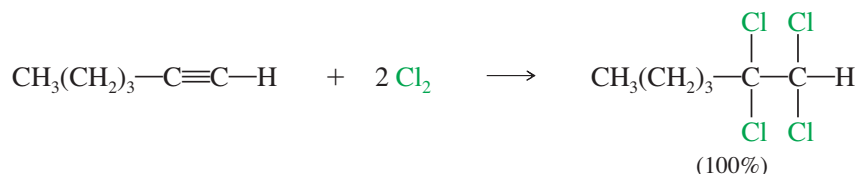
Ejemplo



Si 2 moles de halógeno se adicionan a 1 mol de un alquino, el resultado es un tetrahaluro. Algunas veces es difícil evitar que la reacción proceda hasta llegar al tetrahaluro, incluso si queremos detenerla en el dihaluro.



Ejemplo

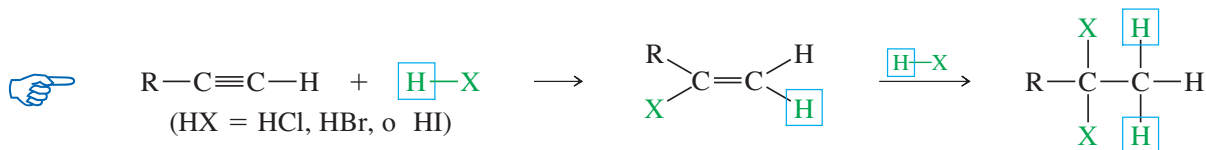


PROBLEMA 9-14

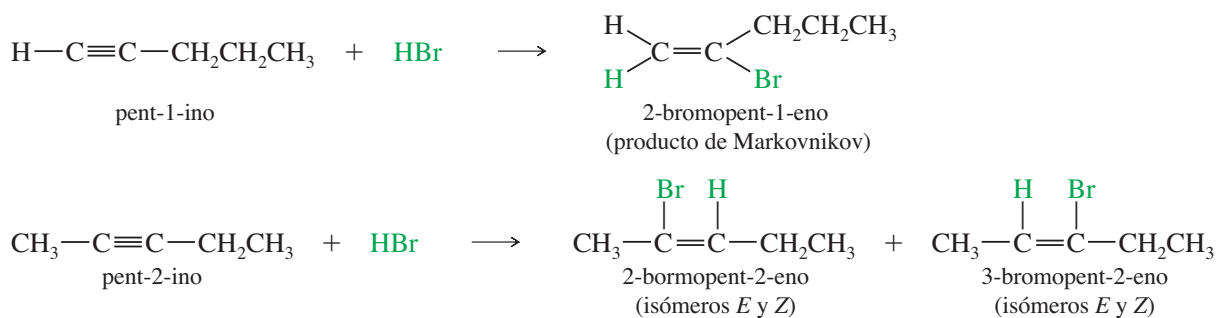
En la adición de sólo 1 mol de bromo a 1 mol de hex-1-ino, ¿debe adicionarse el hex-1-ino a la disolución de bromo, o debe adicionarse el bromo al hex-1-ino? Explique su respuesta.

9-9E Adición de haluros de hidrógeno

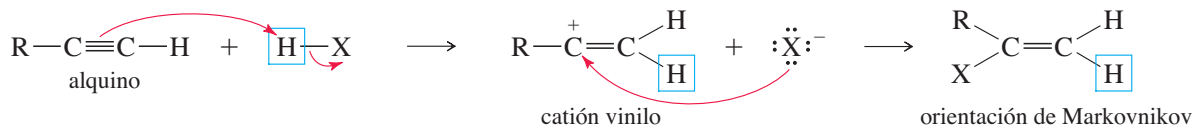
Los haluros de hidrógeno se adicionan a través del enlace triple de un alquino, de manera muy similar a como lo hacen a través del enlace doble de los alquenos. El producto inicial es un haluro de vinilo. Cuando un haluro de hidrógeno se adiciona a un alquino terminal, el producto tiene la orientación predicha por la regla de Markovnikov. Una segunda molécula de HX puede adicionarse, por lo general con la misma orientación que la primera.



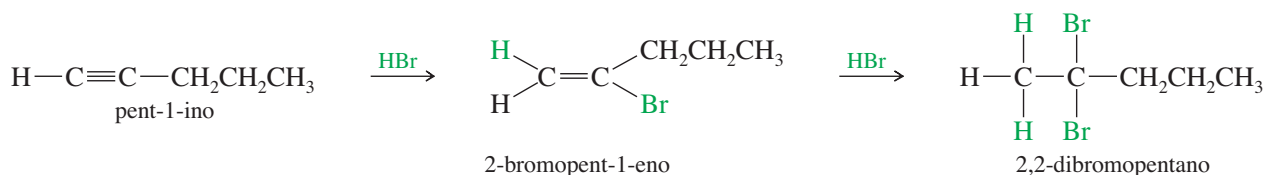
Por ejemplo, la reacción de pent-1-ino con HBr forma el producto de Markovnikov. Sin embargo, en el caso de un alquino interno como el pent-2-ino, los átomos de carbono acetilénicos están igualmente sustituidos y el resultado es una mezcla de productos.



El mecanismo es similar al de la adición de haluros de hidrógeno a alquenos. El **catión vinilo** formado en el primer paso es más estable con la carga positiva sobre el átomo de carbono más altamente sustituido. El ataque del ion haluro completa la reacción.



Cuando se adicionan dos moles de un haluro de hidrógeno a un alquino, el segundo mol se adiciona con la misma orientación que el primero. Esta orientación consistente produce un dihaluro geminal. Por ejemplo, una adición doble de Markovnikov de HBr a pent-1-ino produce 2,2-dibromopentano.



PROBLEMA 9-15

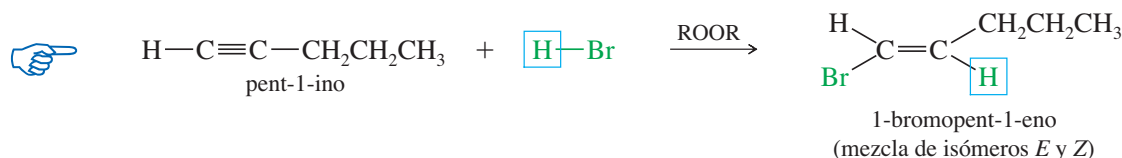
Proponga un mecanismo para la reacción completa de pent-1-ino con 2 moles de HBr. Muestre por qué debe cumplirse la regla de Markovnikov tanto en la primera como en la segunda adición de HBr.

PROBLEMA 9-16

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones:

- (a) fenilacetileno + 2 HBr
 (b) hex-1-ino + 2 HCl
 (c) ciclooctino + 2 HBr
 *(d) hex-2-ino + 2 HCl

En la sección 8-3B vimos el efecto de los peróxidos sobre la adición de HBr a alquenos. Los peróxidos catalizan una reacción en cadena por radicales libres, la cual adiciona HBr a través del enlace doble de un alqueno en el sentido anti-Markovnikov. Una reacción similar ocurre con los alquinos, con la adición HBr con una orientación anti-Markovnikov.

**PROBLEMA 9-17**

Proponga un mecanismo para la reacción de pent-1-ino con HBr en presencia de peróxidos. Muestre por qué el resultado es una orientación anti-Markovnikov.

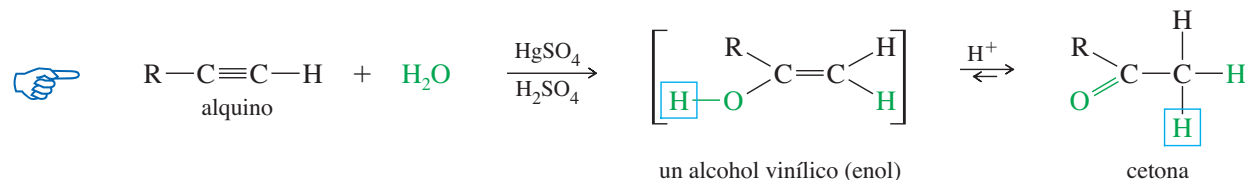
PROBLEMA 9-18

Muestre cómo podría convertir hex-1-ino en

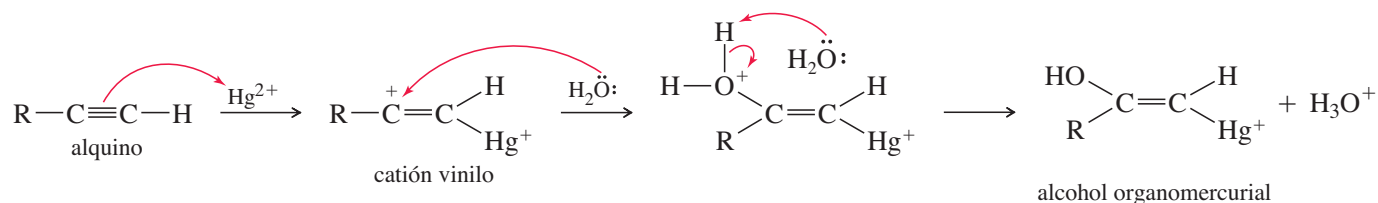
- (a) 1,2-diclorohex-1-eno (b) 1-bromohex-1-eno
 (c) 2-bromohex-1-eno (d) 1,1,2,2-tetrabromohexano
 (e) 2-bromohexano (f) 2,2-dibromohexano

9-9F Hidratación de alquinos para formar cetonas y aldehídos

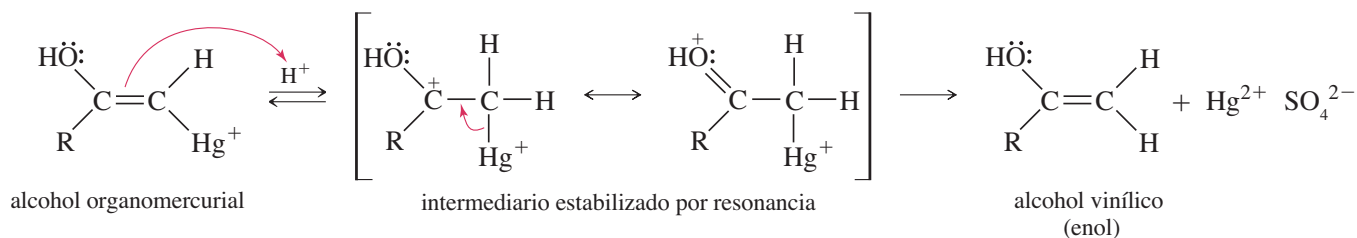
Hidratación catalizada por el ion mercúrico Los alquinos experimentan adiciones de agua catalizadas por ácidos, a través del enlace triple en presencia del ion mercúrico como catalizador. Por lo general se utiliza como reactivo una mezcla de sulfato mercúrico en ácido sulfúrico acuoso. La hidratación de los alquinos es parecida a la de los alquenos, y también ocurre con la orientación de Markovnikov. Sin embargo, los productos no son los alcoholes que podríamos esperar.



La adición electrofílica del ion mercúrico genera un catión vinilo, el cual reacciona con agua y pierde un protón para formar un alcohol organomercurial.

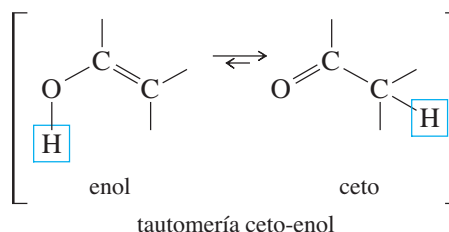


Bajo condiciones de reacción ácidas, el mercurio es remplazado por el hidrógeno para formar un alcohol vinílico, llamado **enol**.



Diversas reacciones biológicas involucran la formación de un enol. Los investigadores tratan de encontrar formas de utilizar estas reacciones con propósitos terapéuticos. Varios investigadores han sintetizado enoles estables, colocando sustituyentes voluminosos alrededor del enlace doble.

Los enoles tienden a ser inestables y se isomerizan en la forma de cetona. Como veremos a continuación, esta isomerización involucra el desplazamiento de un protón y un enlace doble. El protón del hidroxilo (enmarcado) se pierde, y un protón se recupera en la posición del metilo, mientras que el enlace pi se desplaza de la posición C=C a la posición C=O. Este tipo de equilibrio rápido se conoce como **tautomería**. La que mostramos aquí es la **tautomería ceto-enol**, la cual estudiaremos con más detalle en el capítulo 22. La forma ceto es la que por lo general predomina.

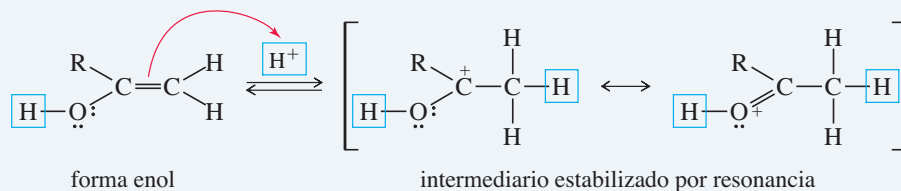


En disolución ácida, la tautomería ceto-enol ocurre por la adición de un protón al átomo de carbono adyacente, seguida por la pérdida del protón del grupo hidroxilo desde el oxígeno.

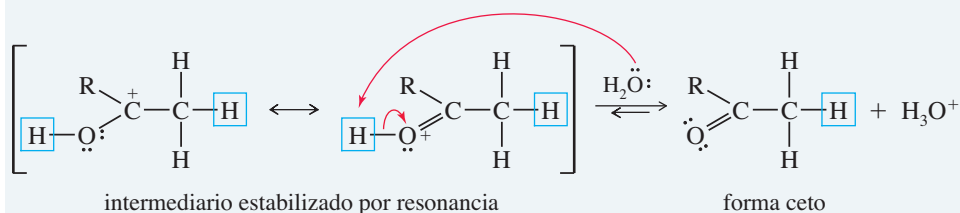
MECANISMO 9-2 Tautomería ceto-enol catalizada por un ácido

Bajo condiciones ácidas, el protón primero se adiciona a su nueva posición sobre el átomo de carbono adyacente, y luego es eliminado de su antigua posición en el grupo hidroxilo.

Paso 1: adición de un protón en el grupo metileno.



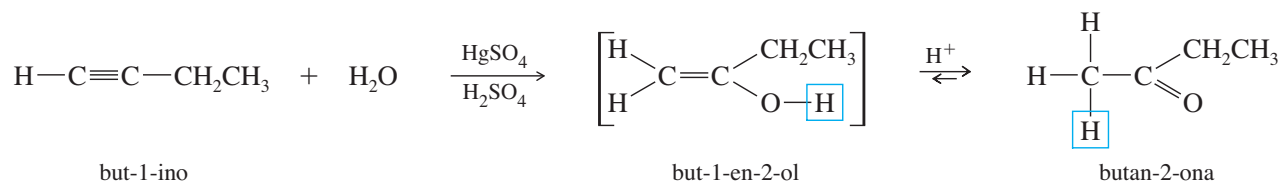
Paso 2: pérdida del protón hidroxilo.



Consejo para resolver problemas

Para mover un protón (como en una tautomería) bajo condiciones ácidas, intente adicionando un protón en la nueva posición, y luego eliminándolo de la antigua posición.

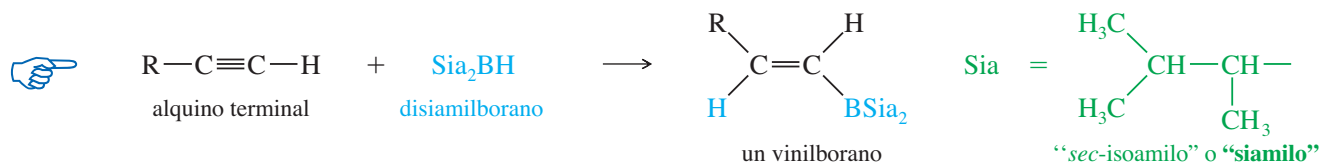
Por ejemplo, la hidratación del but-1-ino, catalizada con mercurio, produce but-1-en-2-ol como intermediario. En la disolución ácida, el intermedio se equilibra rápidamente como el tautómero ceto, butan-2-ona.



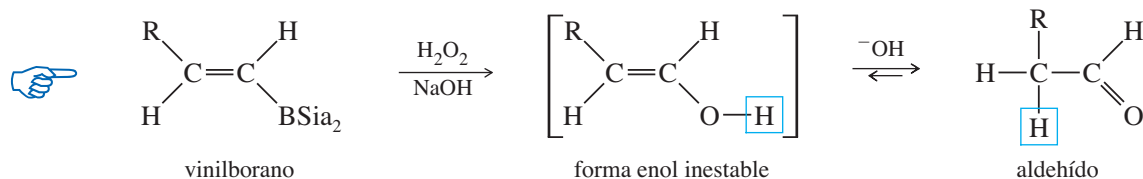
PROBLEMA 9-19

Cuando el pent-2-ino reacciona con sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido, el producto es una mezcla de dos cetonas. Dibuje las estructuras de estos productos y utilice mecanismos que muestren cómo se forman.

Hidroboración-oxidación En la sección 8-7 vimos que la hidroboración-oxidación adiciona agua a través de los enlaces dobles de los alquenos con orientación anti-Markovnikov. Una reacción parecida ocurre con los alquinos, excepto que debe utilizarse un dialquilborano impedido para evitar la adición de dos moléculas de borano al enlace triple. El di(*sec*-isoamil secundario)borano, conocido como “disiamilborano”, se adiciona al enlace triple sólo una vez para formar un vinilborano. (**Amilo** es un nombre común antiguo para el pentilo.) En un alquino terminal, el átomo de boro se enlaza al átomo de carbono terminal.



La oxidación del vinilborano (utilizando peróxido de hidrógeno básico) produce un alcohol vinílico (enol), que resulta de la adición anti-Markovnikov de agua a través del enlace triple. Este enol se tautomeriza con rapidez a su forma carbonílica (ceto) más estable. En el caso de un alquino terminal, el producto ceto es un aldehído. Esta secuencia es un método excelente para convertir alquinos terminales en aldehídos.

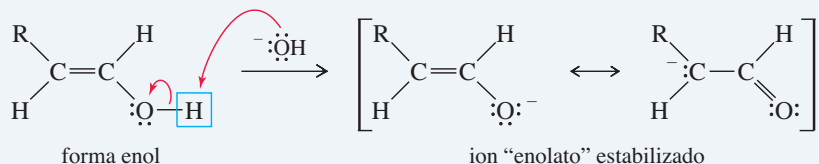


Bajo condiciones básicas, la tautomería ceto-enol funciona mediante un mecanismo distinto a como lo hace en un entorno ácido. En uno básico, el protón primero se elimina de su antigua posición en el grupo OH, y luego se reemplaza sobre el carbono. En un entorno ácido, el protón primero se adiciona al carbono, y luego se elimina del grupo hidroxilo.

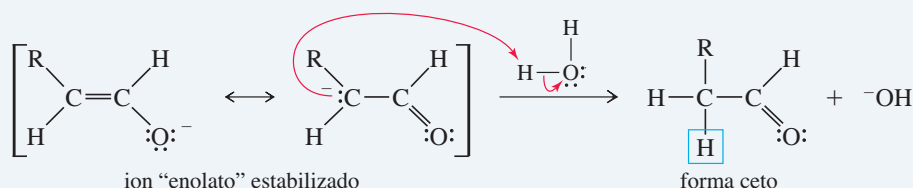
MECANISMO 9-3 Tautomería ceto-enol catalizada con una base

En condiciones básicas, el protón primero se elimina de su antigua posición en el enol, y luego se reemplaza en su nueva posición en el átomo de carbono adyacente de la cetona o aldehído.

Paso 1: pérdida del protón del grupo hidroxilo.

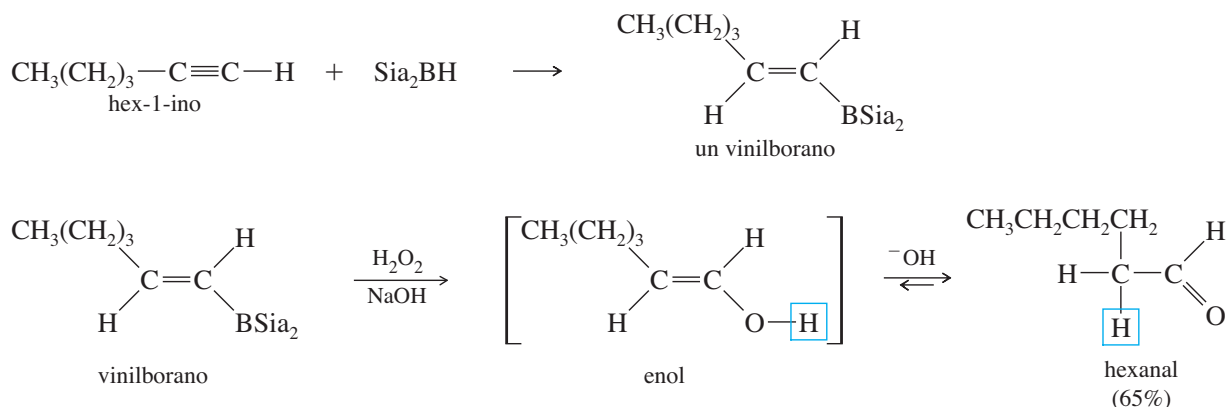


Paso 2: reprotonación del átomo de carbono adyacente.

**Consejo** para resolver problemas

Para mover un protón (como en una tautomería) en condiciones básicas, intente remover el protón de su antigua posición, y luego añádalo a la nueva posición.

Por ejemplo, la hidroboração del hex-1-ino produce un vinilborano con el boro en el carbono menos sustituido. La oxidación de este intermediario produce un enol que rápidamente se tautomeriza en hexanal.

**PROBLEMA 9-20**

La hidroboração-oxidación de alquinos internos produce cetonas.

- Cuando la hidroboração-oxidación se realiza en el but-2-ino, se obtiene un solo producto puro. Determine la estructura de éste y muestre los intermediarios durante su formación.
- Cuando la hidroboração-oxidación se realiza en el pent-2-ino, se obtienen dos productos. Muestre por qué debemos esperar una mezcla de productos con cualquier alquino interno asimétrico.

PROBLEMA 9-21

Para cada compuesto, dé los productos esperados de (1) la hidratación catalizada con $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$, y (2) la hidroboração-oxidación.

- | | |
|---------------|-----------------|
| (a) hex-1-ino | (b) hex-2-ino |
| (c) hex-3-ino | (d) ciclodecino |

PROBLEMA 9-22

El disiamilborano se adiciona sólo una vez a los alquinos, debido a sus dos grupos voluminosos isoamilo secundarios. El disiamilborano se prepara mediante la reacción de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ con un alqueno.

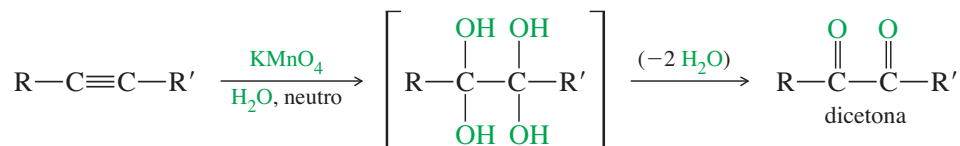
- Dibuje las fórmulas estructurales de los reactivos y los productos formados durante la preparación del disiamilborano.
- Explique por qué la reacción del inciso (a) sólo llega hasta la formación del dialquilborano. ¿Por qué no se forma Sia_3B ?

9-10A Oxidaciones con permanganato

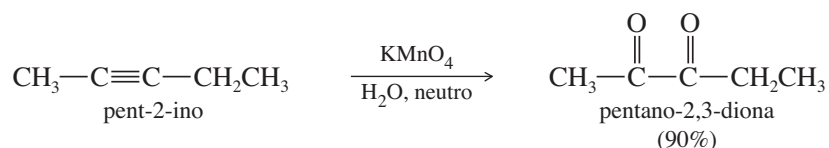
9-10

Oxidación de alquinos

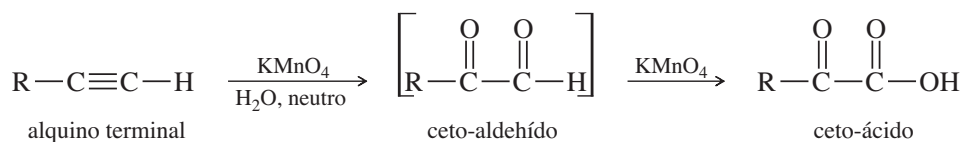
Bajo condiciones moderadas, el permanganato de potasio oxida alquenos para formar glicoles, compuestos con dos grupos —OH en átomos de carbono adyacentes (sección 8-14B). Recuerde que esta oxidación involucra la adición de un grupo hidroxilo en cada extremo del enlace doble (hidroxilación). Una reacción similar se presenta con los alquinos. Si un alquino es tratado con permanganato de potasio acuoso y frío, casi en condiciones neutras, el resultado es una α -dicetona. Conceptualmente es lo mismo que hidroxilar los dos enlaces π del alquino y luego perder dos moléculas de agua para formar la dicetona.



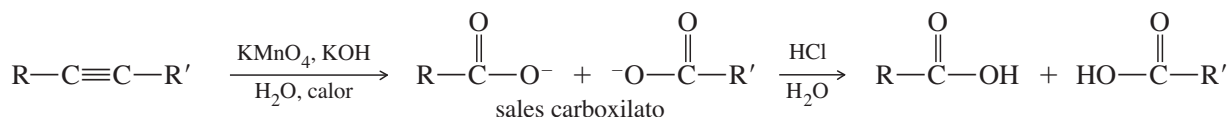
Por ejemplo, cuando se hace reaccionar pent-2-ino con una disolución fría y diluida de permanganato neutro, el producto es pentano-2,3-diona.



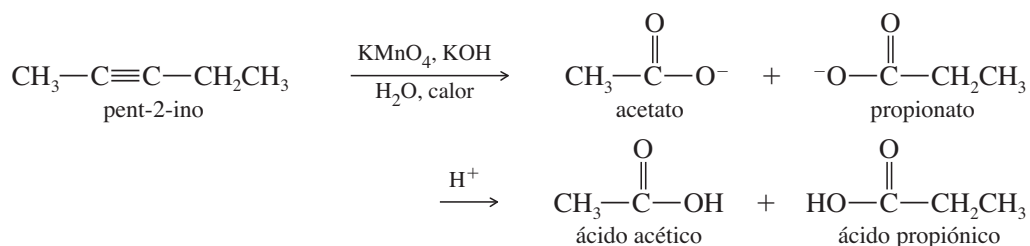
Es probable que los alquinos terminales formen primero un ceto-aldehído, pero en estas condiciones el aldehído se oxida rápido para formar un ácido.



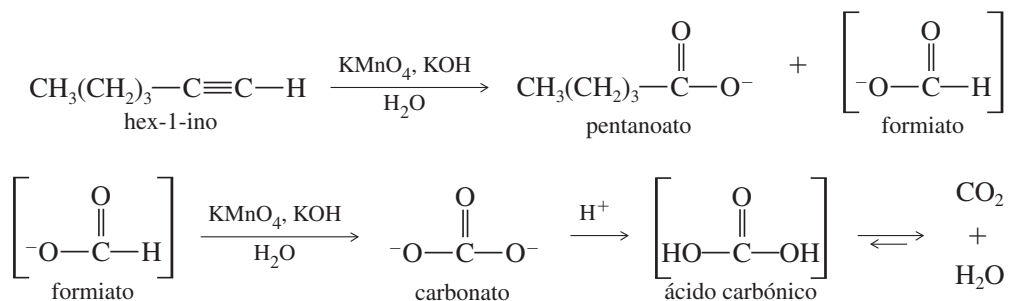
Si la mezcla de reacción se calienta o se vuelve demasiado básica, la dicetona experimenta una ruptura oxidativa. Los productos son sales carboxilato derivadas de ácidos carboxílicos, las cuales pueden convertirse en ácidos libres, adicionando ácido diluido.



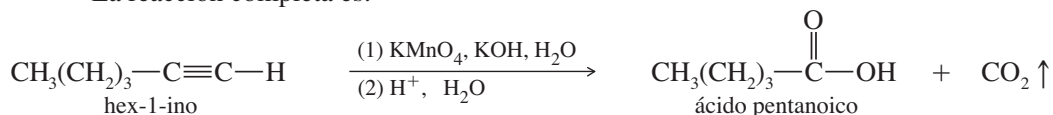
Por ejemplo, el permanganato caliente y básico rompe el enlace triple del pent-2-ino para formar iones acetato y propionato. La acidificación vuelve a protonar estos aniones para producir ácido acético y ácido propiónico.



Los alquinos terminales se rompen de forma similar para formar un ion carboxilato y el ion formiato. Bajo estas condiciones oxidantes, el formiato se oxida todavía más hasta formar carbonato, el cual se vuelve CO_2 después de la protonación.

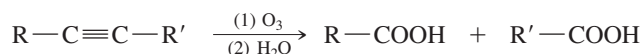


La reacción completa es:

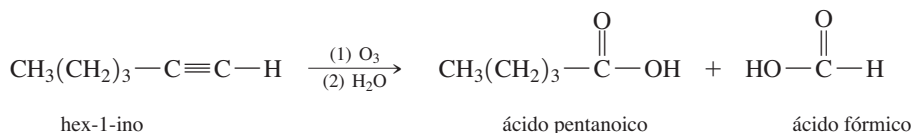
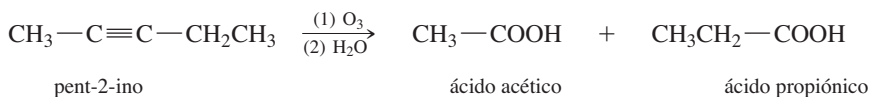


9-10B Ozonólisis

La ozonólisis de un alquino, seguida por la hidrólisis, rompe el enlace triple y forma dos ácidos carboxílicos. Se puede utilizar la ruptura con permanganato o la ozonólisis para determinar la posición del enlace triple en un alquino desconocido (vea el problema 9-24).



Ejemplos



PROBLEMA 9-23

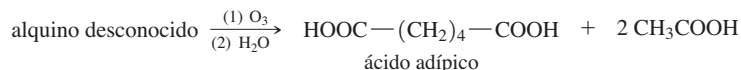
Prediga los productos que esperaría de la reacción de cada compuesto con (1) KMnO_4 diluido y neutro, y (2) KMnO_4 caliente y básico, y después ácido diluido.

- (a) hex-1-ino (b) hex-2-ino (c) hex-3-ino
(d) 2-metilhex-3-ino (e) ciclodecino

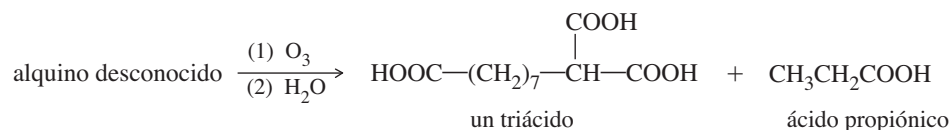
PROBLEMA 9-24

La ruptura oxidativa puede ayudar a determinar las posiciones de los enlaces triples de los alquinos.

- (a) Un alquino desconocido experimenta una ruptura oxidativa para formar ácido adípico y dos equivalentes de ácido acético. Proponga una estructura para el alquino.



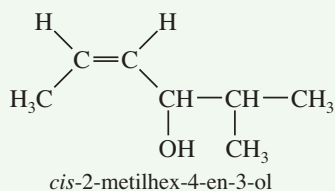
- (b) Un alquino desconocido experimenta una ruptura oxidativa para formar el siguiente triácido más un equivalente de ácido propiónico. Proponga una estructura para el alquino.



ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

SÍNTESIS MULTIPASOS

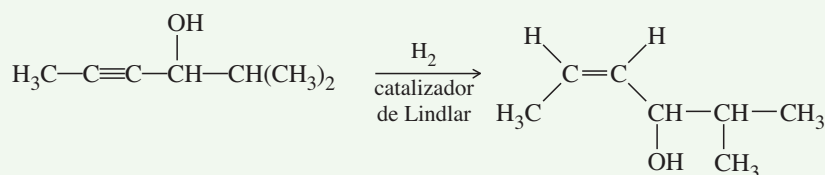
Los problemas de síntesis de varios pasos son útiles para practicar lo que sabe sobre las reacciones orgánicas, y en el capítulo 8 presentamos un método sistemático para sintetizar. Ahora aplicaremos este método a un problema bastante difícil, destacando la química de los alquinos. El compuesto a sintetizar es el *cis*-2-metilhex-4-en-3-ol. (El “3-ol” significa que hay un grupo alcohol —OH en el C3).



Las materias primas son acetileno y compuestos que contienen no más de cuatro átomos de carbono. En este problema se debe considerar no sólo cómo ensamblar el esqueleto de carbono y cómo introducir los grupos funcionales, sino cuándo es mejor introducirlos. Comenzaremos con un análisis del compuesto objetivo y luego examinaremos los posibles intermediarios y las rutas sintéticas.

1. Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto objetivo.

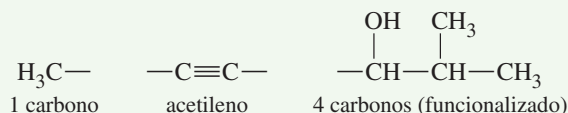
El compuesto objetivo contiene siete átomos de carbono y dos grupos funcionales: un enlace doble *cis* carbono-carbono y un alcohol. El mejor método para formar un enlace doble *cis* es la hidrogenación catalítica de un enlace triple (sección 9-9B).



Usando la hidrogenación como paso final simplificamos el problema a una síntesis de este alcohol acetilénico. Sabemos cómo se forman los enlaces carbono-carbono próximos a un enlace triple y hemos visto la formación de alcoholes acetilénicos (sección 9-7B).

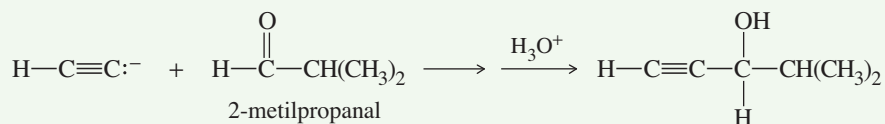
2. Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas, y vea cómo puede ensamblarlos para formar el compuesto objetivo.

El acetileno aparece como una de las materias primas, y tenemos buenos métodos (sección 9-7) para formar enlaces carbono-carbono junto a enlaces triples, utilizando iones acetiluro como nucleófilos. Podemos romper la estructura objetivo en tres piezas, de tal forma que cada una contenga no más de cuatro átomos de carbono.



3. Compare métodos para ensamblar el esqueleto del compuesto objetivo. ¿Cuál le proporciona un intermediario clave con el esqueleto de carbono adecuado y los grupos funcionales correctamente posicionados para llevarlo a la funcionalidad de la molécula objetivo?

Los alcoholes acetilénicos resultan cuando los acetiluros se adicionan a cetonas y aldehídos (sección 9-7B). La reacción del ion acetiluro con 2-metilpropanal forma uno de los grupos necesarios en el enlace triple.

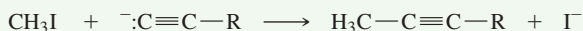


(Continúa)

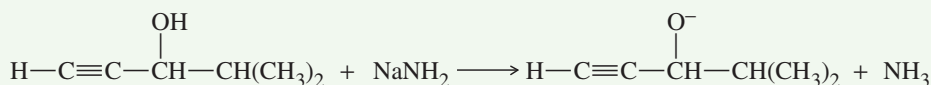
Consejo para resolver problemas

Adicione antes los grupos menos reactivos en una síntesis y los grupos más reactivos después.

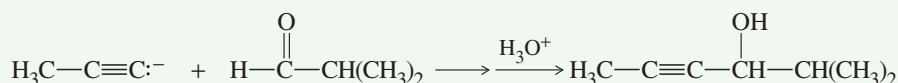
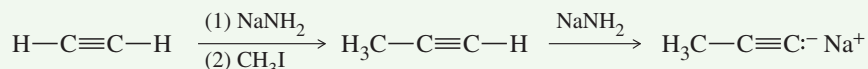
Se necesita un grupo metilo en el otro extremo del enlace doble del compuesto objetivo. Sin embargo, la metilación requiere la formación de un acetiluro (sección 9-7A):



Debido a que el grupo hidroxilo del alcohol acetilénico es mucho más ácido que el protón acetilénico, fallaría cualquier intento de formar el acetiluro.



Este problema puede superarse si se adiciona primero el grupo metilo y luego la parte del alcohol. En general, en una síntesis intentamos primero adicionar los grupos menos reactivos, y al final los más reactivos. En este caso, preparamos el grupo alcohol después de adicionar el grupo alquilo, ya que es menos probable que este último se vea menos afectado por reacciones posteriores.



4. Regrédese tantos pasos como sea necesario, compare los métodos para sintetizar los reactivos necesarios para ensamblar el intermediario clave con el esqueleto de carbono y la funcionalidad correctos.

Estos compuestos están permitidos como materias primas. Después, cuando hayamos estudiado más reacciones de síntesis, abordaremos problemas que requieren que evaluemos cómo preparar los compuestos necesarios para ensamblar los intermediarios clave.

5. Resuma la síntesis completa en la dirección directa, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y revise si hay errores u omisiones.

Este último paso se le deja como ejercicio. Intente hacerlo sin ver la solución; revise cada proceso conforme resuma la síntesis.

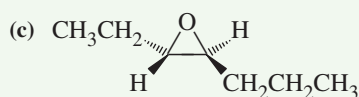
Ahora practique utilizando un método sistemático con la síntesis del problema 9-25.

PROBLEMA 9-25

Desarrolle las síntesis de los siguientes compuestos, utilizando acetileno y compuestos que contengan no más de cuatro átomos de carbono como materias primas orgánicas.

(a) 3-metilnon-4-in-3-ol (el “3-ol” significa que hay un grupo OH en el C3)

(b) *cis*-1-etil-2-metilciclopropano

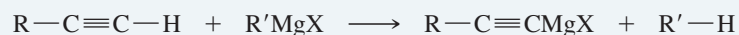
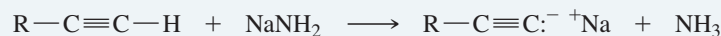


(d) *meso*-hexano-3,4-diol

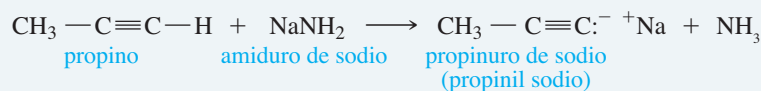
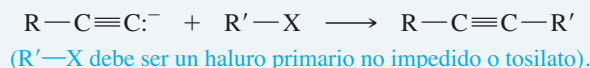
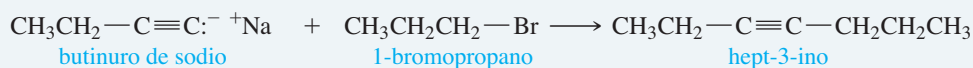
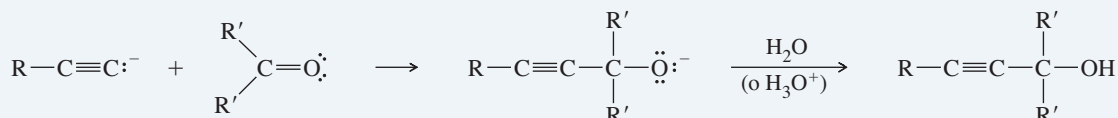
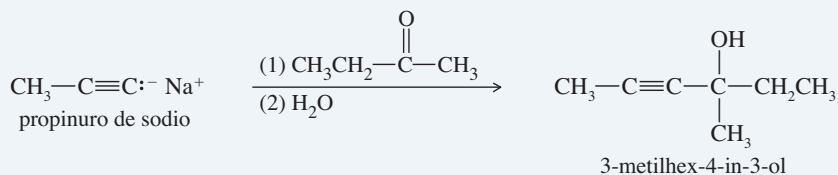
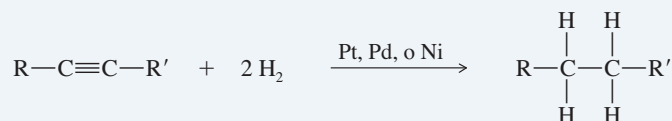
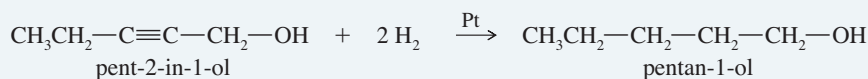
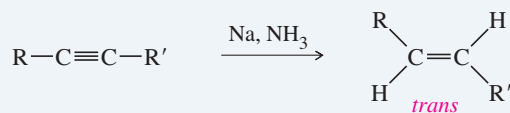
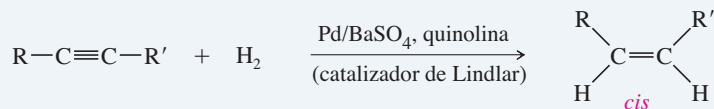
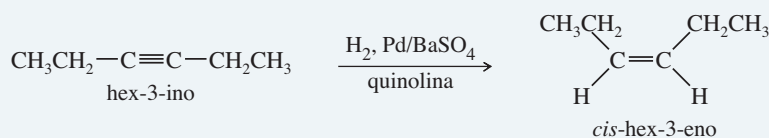
RESUMEN Reacciones de los alquinos

1. QUÍMICA DEL ACETILURO

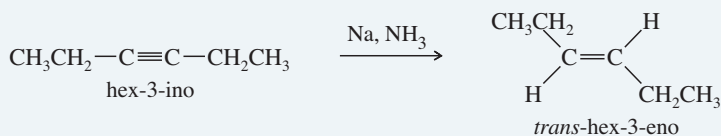
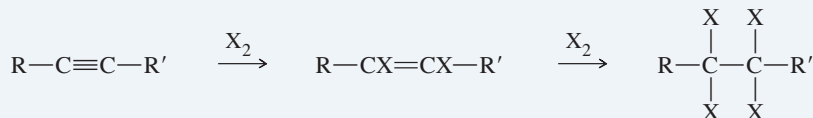
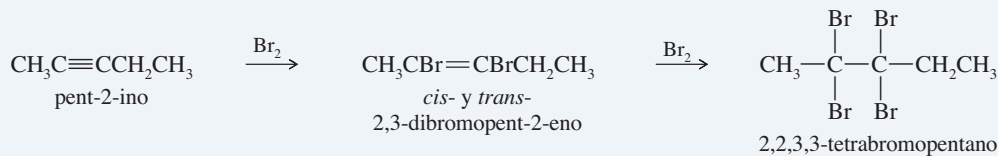
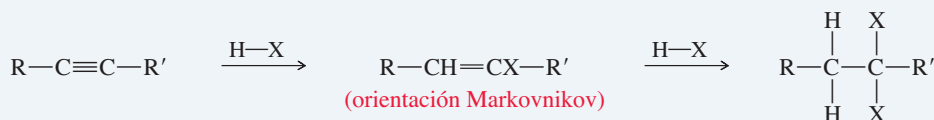
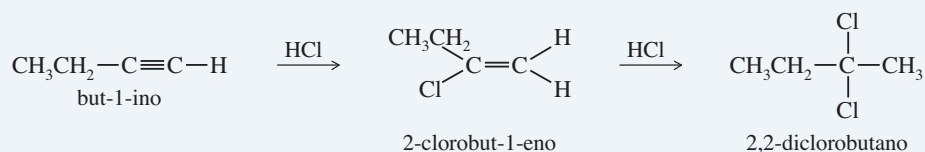
1. Formación de aniones acetiluro (alquinos) (sección 9-6)



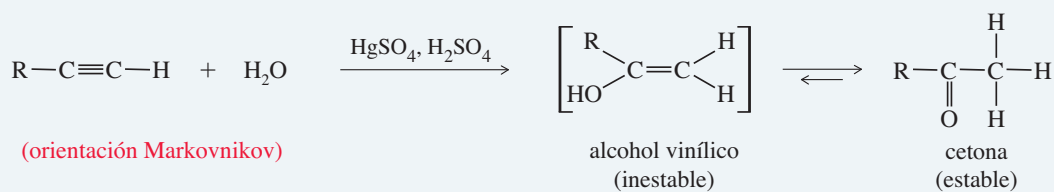
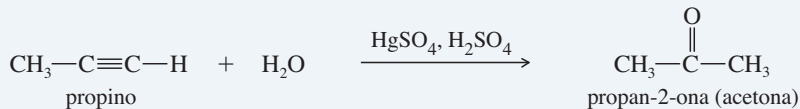
(Continúa)

Ejemplo**2. Alquilación de iones acetiluro** (Sección 9-7A)*Ejemplo***3. Reacciones con grupos carbonilo** (sección 9-7B)*Ejemplo***II. ADICIONES AL ENLACE TRIPLE****1. Reducción para formar alcanos** (sección 9-9A)*Ejemplo***2. Reducción para formar alquenos** (secciones 9-9B y 9-9C)*Ejemplos*

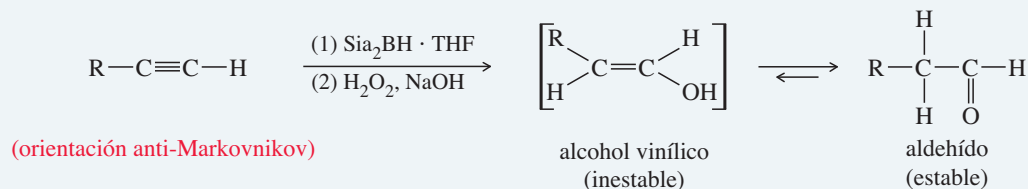
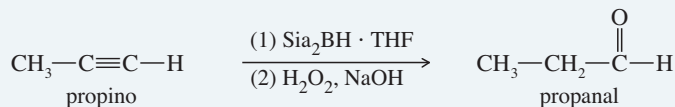
(Continúa)

3. Adición de halógenos ($X_2 = \text{Cl}_2, \text{Br}_2$) (sección 9-9D)*Ejemplo*4. Adición de haluros de hidrógeno (donde $\text{HX} = \text{HCl}, \text{HBr}, \text{o HI}$) (sección 9-9E)*Ejemplo*

5. Adición de agua (sección 9-9F)

a. Catalizada con $\text{HgSO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ *Ejemplo*

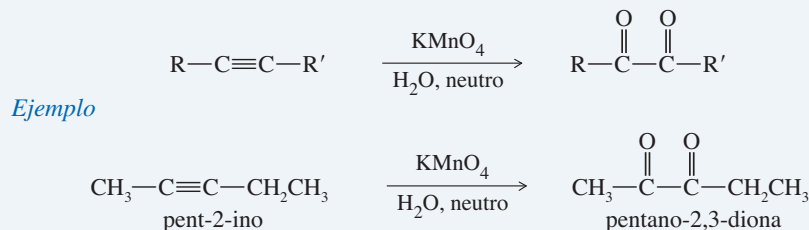
b. Hidroboración-oxidación

*Ejemplo*

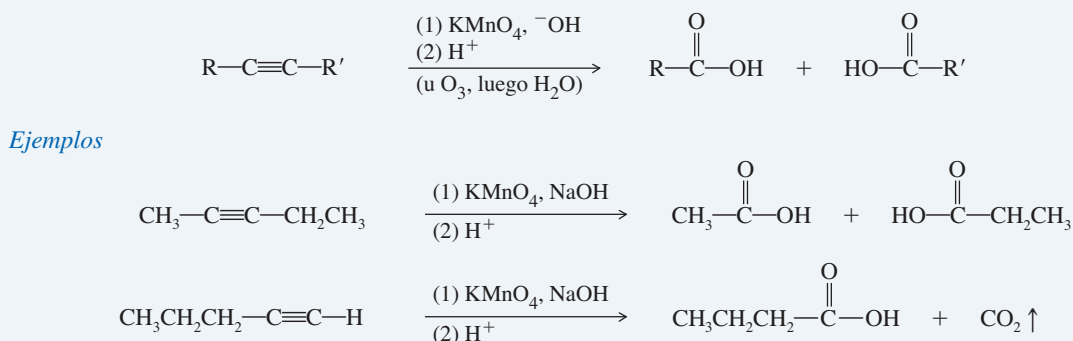
(Continúa)

III. OXIDACIÓN DE ALQUINOS (SECCIÓN 9-10)

1. Oxidación para formar α -dicetonas (sección 9-10A)



2. Ruptura oxidativa (sección 9-10B)



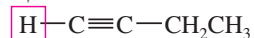
acetileno El alquino más simple, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$. También se utiliza como sinónimo de *alquino*, un término genérico para un compuesto genérico que contiene un enlace triple $\text{C}\equiv\text{C}$. (p. 388)

alquino Cualquier compuesto que contenga un enlace triple carbono-carbono. (pp. 388, 390)

Un **alquino terminal** tiene un enlace triple en el extremo de la cadena, con un **hidrógeno acetilénico**.

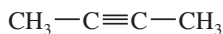
Un **alquino interno** tiene el enlace triple en otra parte, pero no en el extremo de la cadena.

hidrógeno acetilénico



but-1-ino, un alquino terminal

(sin hidrógeno acetilénico)



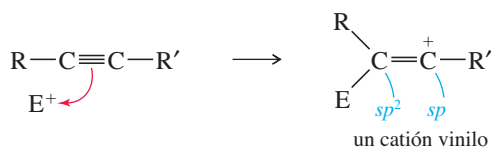
but-2-ino, un alquino interno

amilo Nombre común antiguo para el pentilo. (p. 409)

carácter s Fracción de un orbital híbrido que corresponde a un orbital s; aproximadamente la mitad para orbitales híbridos sp , un tercio para orbitales híbridos sp^2 y un cuarto para orbitales híbridos sp^3 . (p. 393)

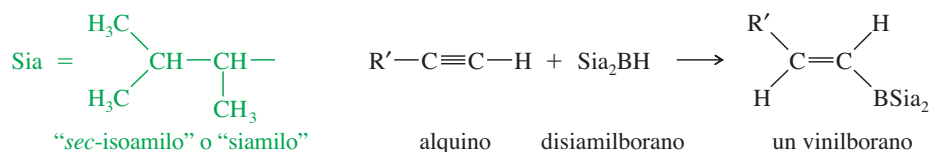
catalizador de Lindlar Catalizador heterogéneo para la hidrogenación de alquinos para formar alquenos *cis*. En su forma más común, consiste en sulfato de bario con una cubierta delgada de paladio, con quinolina para disminuir la actividad catalítica. (p. 402)

cation vinilo Cation con una carga positiva en uno de los átomos de carbono de un enlace doble $\text{C}=\text{C}$. El átomo de carbono catiónico generalmente tiene hibridación sp . Los cationes vinilo con frecuencia se generan mediante la adición de un electrófilo a un enlace triple carbono-carbono. (p. 406)

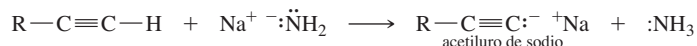


enol Alcohol con el grupo hidroxilo enlazado a un átomo de carbono de un enlace doble carbono-carbono. La mayoría de los enoles son inestables, se isomerizan espontáneamente en sus tautómeros carbonílicos, llamados forma **ceto** del compuesto. Vea **tautómeros**. (p. 408)

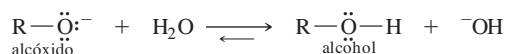
grupo siamilo Contracción para isoamilo secundario, abreviado como “Sia”. Éste es el grupo 1,2-dimetilpropilo. El disiamilborano se utiliza para la hidrobromación de alquinos terminales, ya que este borano voluminoso se adiciona sólo una vez al enlace triple. (p. 409)



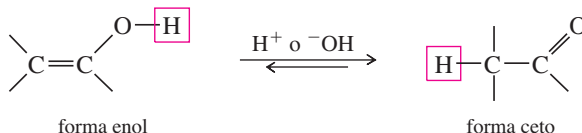
ion acetiluro (ion alquinuro) Sal aniónica de un alquino terminal. Los acetiluros metálicos son compuestos organometálicos con un átomo de metal en lugar del hidrógeno acetilénico débilmente ácido de un alquino terminal. (p. 394)



ion alcóxido $\text{R}-\text{O}^-$, la base conjugada de un alcohol. (p. 397)



tautómeros Isómeros que pueden interconvertirse rápidamente mediante el movimiento de un protón (y un enlace doble) de un sitio a otro. Al equilibrio entre tautómeros se le conoce como **tautomería**. (p. 408)



La **tautomería ceto-enol** es el equilibrio entre estos dos tautómeros.

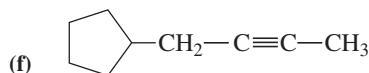
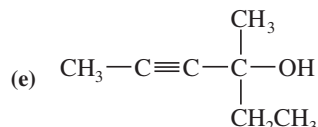
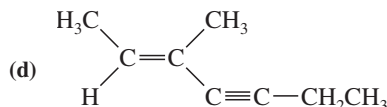
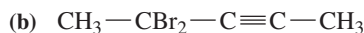
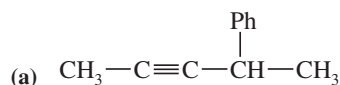
Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 9

1. Nombrar alquinos y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Explicar por qué los alquinos son más ácidos que los alcanos y alquenos. Mostrar cómo generar iones acetiluro nucleofílicos y acetiluros de metales pesados.
3. Proponer síntesis de alquinos efectivas de uno y varios pasos.
4. Predecir los productos de adición, oxidación, reducción y ruptura de los alquinos, incluyendo la orientación de la reacción (regioquímica) y la estereoquímica.
5. Utilizar alquinos como materias primas e intermediarios en síntesis de uno y varios pasos.
6. Mostrar cómo la reducción de un alquino conduce a un alqueno o a un derivado de un alqueno con la estereoquímica deseada.

Problemas de estudio

- 9-26** Defina brevemente cada término y mencione un ejemplo.
- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| (a) alquino | (b) ion acetiluro | (c) enol |
| (d) tautomería | (e) catalizador de Lindlar | (f) disiamilborano |
| (g) catión vinilo | (h) ruptura oxidativa de un alquino | |
| (i) hidratación de un alquino | (j) hidrobromación de un alquino | |
- 9-27** Escriba fórmulas estructurales para los siguientes compuestos.
- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| (a) oct-2-ino | (b) etilisopentilacetileno | (c) etinilbenceno |
| (d) ciclohexilacetileno | (e) 5-metiloct-3-ino | (f) <i>trans</i> -3,5-dibromociclodecino |
| (g) 5,5-dibromo-4-fenilciclooct-1-ino | (h) (<i>E</i>)-6-etiloct-2-en-4-ino | (i) hepta-1,4-diino |
| (j) vinilacetileno | (k) (<i>S</i>)-3-metilpent-1-en-4-ino | |
- 9-28** Escriba los nombres comunes de los siguientes compuestos.
- | | |
|---|---|
| (a) $\text{CH}_3 - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}_2\text{CH}_3$ | (b) $\text{Ph} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{H}$ |
| (c) 3-metiloct-4-ino | (d) $(\text{CH}_3)_3\text{C} - \text{C} \equiv \text{C} - \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ |

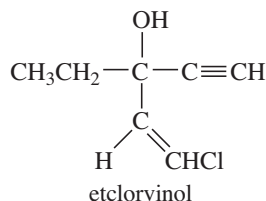
9-29 Escriba los nombres IUPAC de los siguientes compuestos.



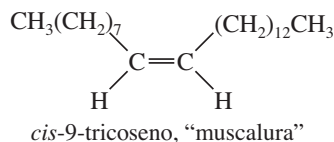
9-30 (a) Dibuje y dé nombre a los tres alquinos de fórmula C_5H_8 .

(b) ¿Cuáles compuestos del inciso (a) reaccionan con el amido de sodio? Muestre los productos resultantes.

9-31 Una nota al margen de la página 397 dice que “la adición de un ion acetiluro a un grupo carbonilo se utiliza en la síntesis de etclorvinol, un fármaco empleado para producir somnolencia e inducir el sueño”. Muestre cómo llevaría a cabo esta síntesis a partir de acetileno y un compuesto carbonílico.



9-32 La *muscalura*, la feromona de la mosca común, es el *cis*-9-tricoseno. La mayoría de las síntesis de alquenos forman el isómero *trans* más estable como producto principal. Conciba una síntesis para la *muscalura* a partir de acetileno y otros compuestos que elija. Su síntesis debe generar específicamente el isómero *cis* de la *muscalura*.



9-33 Prediga los productos de la reacción de pent-1-ino con los siguientes reactivos.

(a) 1 equivalente de HCl

(b) 2 equivalentes de HCl

(c) Exceso de H_2 , Ni

(d) H_2 , Pd/ BaSO_4 , quinolina

(e) 1 equivalente de Br_2

(f) 2 equivalentes de Br_2

(g) KMnO_4 frío y diluido

(h) KMnO_4 caliente y concentrado, NaOH

(i) Na, amoníaco líquido

(j) NaNH_2

(k) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HgSO}_4$, H_2O

(l) Si_2BH , luego H_2O_2 , $^- \text{OH}$

9-34 Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones sintéticas. Muestre todos los intermediarios.

(a) 2,2-dibromobutano $\longrightarrow$ but-1-ino

(b) 2,2-dibromobutano $\longrightarrow$ but-2-ino

(c) but-1-ino $\longrightarrow$ oct-3-ino

(d) *trans*-hex-2-eno $\longrightarrow$ hex-2-ino

(e) 2,2-dibromohexano $\longrightarrow$ hex-1-ino

(f) ciclododecino $\longrightarrow$ *cis*-ciclodeceno

(g) ciclododecino $\longrightarrow$ *trans*-ciclodeceno

(h) hex-1-ino $\longrightarrow$ hexan-2-ona, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

(i) hex-1-ino $\longrightarrow$ hexanal, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$

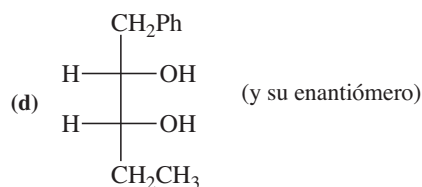
(j) *trans*-hex-2-eno $\longrightarrow$ *cis*-hex-2-eno

9-35 Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de acetileno y cualesquier otros reactivos necesarios:

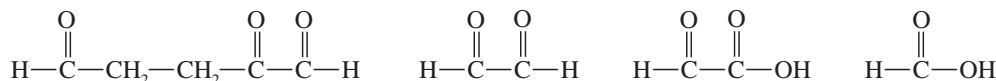
(a) 6-fenilhex-1-en-4-ino

(b) *cis*-1-fenilpent-2-eno

(c) *trans*-1-fenilpent-2-eno

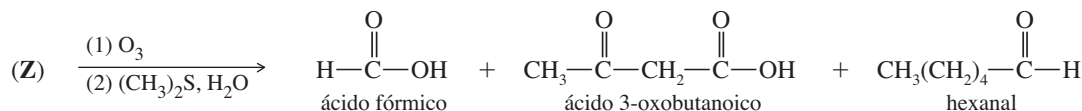


- 9-36** Prediga los productos que se forman cuando el $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—C}\equiv\text{C:}^- \text{Na}^+$ reacciona con los siguientes compuestos.
- (a) bromuro de etilo (b) bromuro de *ter*-butilo
 (c) formaldehído (d) ciclohexanona
 (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (f) ciclohexanol
 (g) butan-2-ona, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$
- 9-37** Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos, comenzando con el acetileno y otros compuestos que contengan no más de cuatro átomos de carbono.
- (a) hex-1-ino (b) hex-2-ino
 (c) *cis*-hex-2-eno (d) *trans*-hex-2-eno
 (e) 1,1-dibromohexano (f) 2,2-dibromohexano
 (g) pentanal, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (h) pentan-2-ona, $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 (i) $(\pm)$ -3,4-dibromohexano (j) *meso*-butano-2,3-diol
 (k) 2-metilhex-3-in-2-ol
- 9-38** Cuando reacciona con hidrógeno y un catalizador de platino, un compuesto desconocido (**X**) consume 5 equivalentes de hidrógeno para formar *n*-butilciclohexano. La reacción de **X** con un exceso de ozono, seguida de sulfuro de dimetilo y agua, genera los siguientes productos:



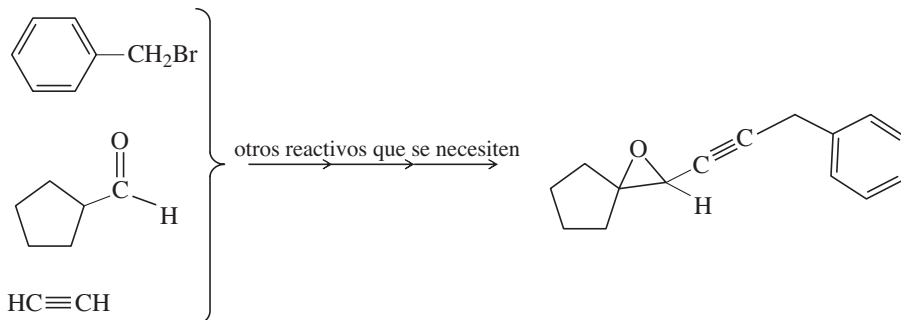
Proponga una estructura para el compuesto desconocido (**X**). ¿Hay alguna duda en su estructura?

- 9-39** Cuando el compuesto (**Z**) se trata con ozono, seguido de sulfuro de dimetilo y luego se lava con agua, los productos son ácido fórmico, ácido 3-oxobutanoico y hexanal.

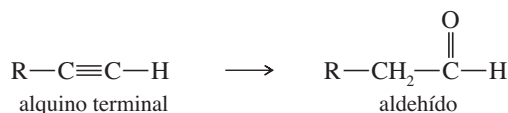


Proponga una estructura para el compuesto (**Z**). ¿Qué duda existe en la estructura que propuso?

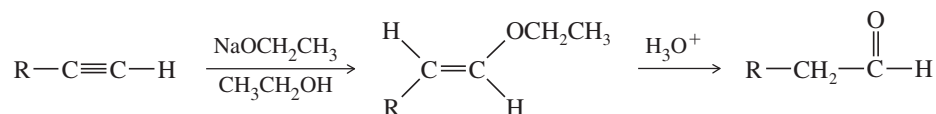
- *9-40** Muestre cómo convertiría las siguientes materias primas en el compuesto objetivo. Puede utilizar cualquier reactivo adicional que necesite.



- *9-41** El siguiente intercambio de grupo funcional es una síntesis útil para formar aldehídos.



- (a) ¿Qué reactivos se utilizaron en este capítulo para esta transformación? Dé un ejemplo para ilustrar este método.
 (b) Este intercambio de grupo funcional también puede llevarse a cabo utilizando la siguiente secuencia.



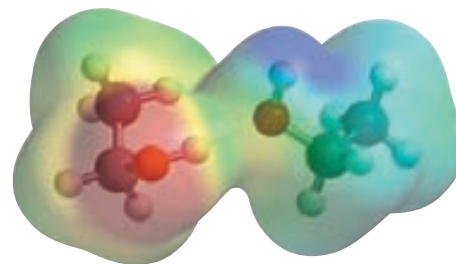
Proponga un mecanismo para estos pasos.

- (c) Explique por qué un reactivo nucleofílico, como un etóxido, se adiciona a un alquino con más facilidad que a un alqueno.

- *9-42** Utilizando cualesquier reactivos inorgánicos necesarios, muestre cómo convertiría acetileno y bromuro de isobutilo en

- (a) *meso*-2,7-dimetiloctano-4,5-diol, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 (b) $(\pm)$ -2,7-dimetiloctano-4,5-diol

10

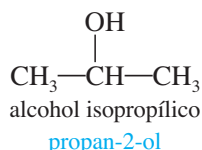
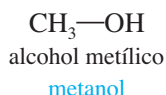
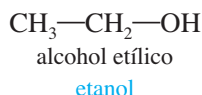
ESTRUCTURA Y
SÍNTESIS DE LOS
ALCOHOLES

enlaces de hidrógeno en etanol

10-1

Introducción

Los **alcoholes** son compuestos orgánicos que contienen grupos hidroxilo (—OH). Son de los compuestos más comunes y útiles en la naturaleza, la industria y el hogar. La palabra *alcohol* es uno de los términos químicos más antiguos, el cual se deriva del árabe *al-kuhl*. En un principio significaba “el polvo”, y más adelante “la esencia”. El alcohol etílico, destilado del vino, se consideraba “la esencia” del vino. El alcohol etílico (alcohol de grano) se encuentra en bebidas alcohólicas, cosméticos y medicamentos. El alcohol metílico (alcohol de madera) se utiliza como combustible y disolvente. El alcohol isopropílico (alcohol desinfectante) se emplea para limpiar la piel cuando se aplican inyecciones y cuando hay pequeñas cortadas.



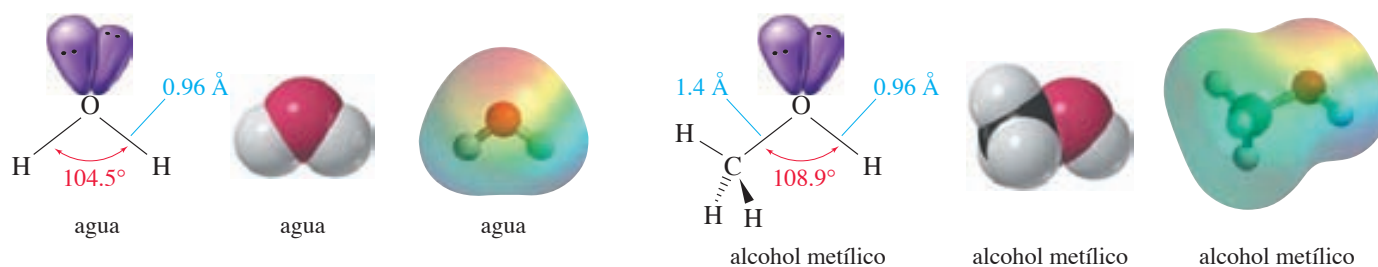
Los alcoholes se sintetizan a través de una gran variedad de métodos, y el grupo hidroxilo puede transformarse en muchos otros grupos funcionales. Por estas razones, los alcoholes son intermediarios sintéticos versátiles. En este capítulo estudiaremos las propiedades físicas de los alcoholes y resumiremos los métodos que se utilizan para sintetizarlos. En el capítulo 11 (Reacciones de los alcoholes) continuaremos estudiando la importante función de los alcoholes en la química orgánica como reactivos, disolventes e intermediarios sintéticos.

10-2

Estructura
y clasificación
de los alcoholes

La estructura de un alcohol es parecida a la del agua, con un grupo alquilo sustituyendo a uno de los átomos de hidrógeno del agua. La figura 10-1 compara las estructuras del agua y el metanol. Ambas tienen átomos de oxígeno con hibridación sp^3 , pero el ángulo de enlace C—O—H del metanol (108.9°) es considerablemente mayor que el ángulo de enlace H—O—H del agua (104.5°), ya que el grupo metilo es mucho más grande que un átomo de hidrógeno. El grupo metilo voluminoso contrarresta la compresión del ángulo de enlace ocasionada por los pares de electrones no enlazados del oxígeno. Las longitudes de enlace O—H son casi iguales en el agua y en el metanol ($0.96 \text{ \AA}$), pero el enlace C—O es mucho más grande ($1.4 \text{ \AA}$), lo que refleja que el carbono tiene un radio más covalente que el hidrógeno.

Una forma de organizar la familia de los alcoholes es clasificar cada alcohol de acuerdo con el tipo de **átomo de carbono carbinol**: el que está enlazado al grupo —OH . Si este átomo de carbono es primario (enlazado a otro átomo de carbono), el compuesto es un **alcohol primario**. Un **alcohol secundario** tiene el grupo —OH unido a un átomo de carbono secundario y un **alcohol terciario** lo tiene enlazado a un átomo de carbono terciario. Cuando estudiamos los haluros de alquilo (capítulo 6), vimos que los haluros primarios, secundarios y



■ FIGURA 10-1

Comparación de las estructuras del agua y el alcohol metílico.

terciarios reaccionan de manera diferente. Lo mismo sucede en el caso de los alcoholes. Es necesario que aprendamos en qué se parecen estas clases de alcoholes y en qué condiciones reaccionan de modo distinto. La figura 10-2 presenta ejemplos de alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

Los compuestos con un grupo hidroxilo enlazado directamente a un anillo aromático (benceno) se conocen como **fenoles**. Los fenoles tienen muchas propiedades similares a las de los alcoholes, mientras que otras propiedades se derivan de su carácter aromático. En este capítulo consideraremos las propiedades de los fenoles que son parecidas a las de los alcoholes, y veremos algunas que son diferentes. En el capítulo 16 estudiaremos la naturaleza aromática de los fenoles y las reacciones que resultan de su aromaticidad.

Tipo	Estructura	Ejemplos
Alcohol primario	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{OH}$ $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{OH}$ $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{OH}$ etanol 2-metilpropan-1-ol alcohol bencílico
Alcohol secundario	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{OH}$ $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$ butan-2-ol ciclohexanol colesterol
Alcohol terciario	$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ $\text{Ph}-\text{C}(\text{Ph})_2-\text{OH}$ $\text{C}_5\text{H}_{10}-\text{OH}$ 2-metilpropan-2-ol trifenilmetanol 1-metilciclopentanol
Fenoles	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})(\text{CH}_3)$ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_2$ fenol 3-metilfenol hidroquinona

■ FIGURA 10-2

Clasificación de los alcoholes. Los alcoholes se clasifican de acuerdo con el tipo de átomo de carbono (primario, secundario o terciario) que está enlazado al grupo hidroxilo. Los fenoles tienen un grupo hidroxilo enlazado a un átomo de carbono de un anillo bencénico.

10-3A Nombres IUPAC (nombres "alcanol")

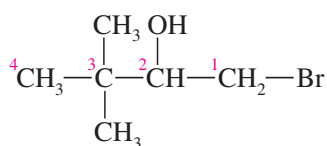
10-3

Nomenclatura de alcoholes y fenoles

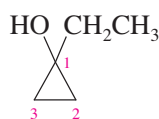
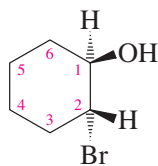
El sistema IUPAC proporciona nombres únicos para los alcoholes de acuerdo con reglas que son parecidas a las de otras clases de compuestos. En general, el nombre lleva el sufijo *-ol*, junto con un número que proporciona la posición del grupo hidroxilo. Las reglas formales se resumen en los siguientes tres pasos:

1. Nombre la cadena más larga de carbonos que contenga al átomo de carbono que tenga al grupo —OH . Quite la *-o* al final del nombre del alcano y agregue el sufijo *-ol* al nombre raíz.
2. Numere la cadena más larga de carbonos, comenzado con el extremo más cercano al grupo hidroxilo, y utilice el número apropiado para indicar la posición del grupo —OH . (El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre los enlaces dobles y triples).
3. Nombre todos los sustituyentes y dé sus números, como lo haría con un alcano o alqueno.

En el siguiente ejemplo, la cadena más larga tiene cuatro átomos de carbono, por lo que el nombre raíz es *butanol*. El grupo —OH está en el segundo átomo de carbono, por lo que éste es un 2-butanol. El nombre IUPAC completo es 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanol. El nuevo posicionamiento IUPAC de números colocaría el 2 junto al grupo que define (*-ol*), y el nombre sería 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ol.



Los alcoholes cíclicos se nombran utilizando el prefijo *ciclo-*; se asume que el grupo hidroxilo está en el C1.

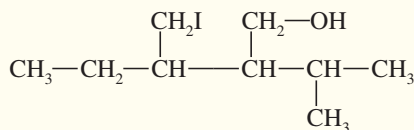


nombre IUPAC: *trans*-2-bromociclohexanol
nuevo nombre IUPAC: *trans*-2-bromociclohexan-1-ol

1-etilciclopropanol
1-etilciclopropan-1-ol

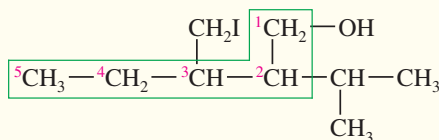
PROBLEMA RESUELTO 10-1

Proporcione el nombre sistemático (IUPAC) del siguiente alcohol.



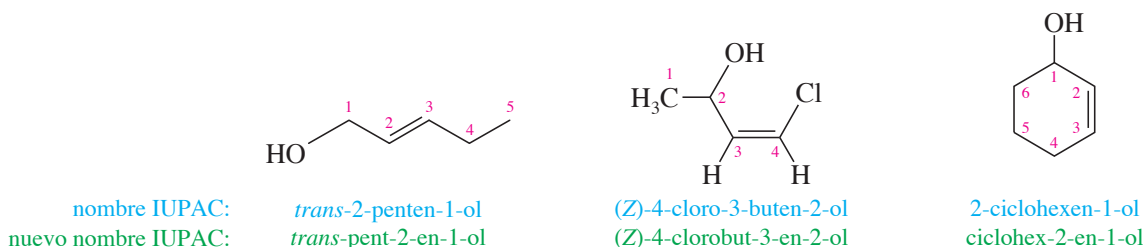
SOLUCIÓN

La cadena más larga tiene seis átomos de carbono, pero no tiene el carbono enlazado al grupo hidroxilo. La cadena más larga que tiene el carbono enlazado al grupo —OH es la que aparece en el recuadro verde, y tiene cinco átomos de carbono. Esta cadena se numera en orden de derecha a izquierda para asignar el número más bajo posible al átomo de carbono que tiene el grupo hidroxilo.



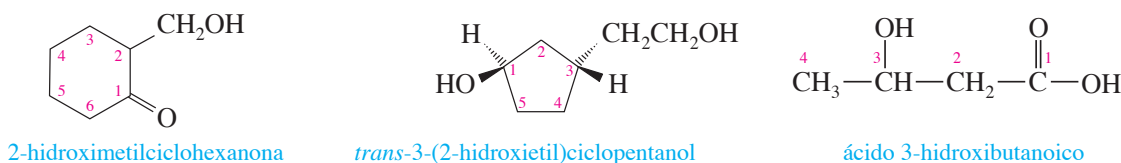
El nombre correcto de este compuesto es 3-(yodometil)-2-isopropilpentan-1-ol.

Al nombrar alcoholes que tienen enlaces dobles y triples, utilice el sufijo *-ol* después del nombre del alqueno o alquino. El grupo funcional del alcohol tiene preferencia sobre los enlaces dobles y triples, por lo que la cadena se numera en un orden tal que el átomo de carbono enlazado al grupo hidroxilo tenga el número más bajo posible. La posición del grupo —OH se indica colocando su número antes del sufijo *-ol*. Los números correspondientes a los enlaces múltiples antes se asignaban primero en el nombre, pero la revisión de las reglas IUPAC en 1997 hizo que se les colocara junto a los sufijos *-eno* o *-ino* correspondientes. En la siguiente figura se muestran las posiciones actual y antigua de los números.



La tabla 10-1 es una tabla parcial que presenta el orden de prioridad de los grupos funcionales para asignar nombres IUPAC. En la página final de este libro (tarjeta anexa) aparece una tabla más completa llamada “Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales”. En general, el grupo funcional con la prioridad más alta se considera el grupo “principal”, y los demás se tratan como sustituyentes.

El grupo funcional —OH se conoce como sustituyente **hidroxilo** cuando aparece en una estructura con un grupo funcional de una prioridad más alta, o cuando la estructura es muy difícil de nombrar como un simple alcohol.



PROBLEMA 10-1

Proporcione los nombres IUPAC de los siguientes alcoholes.

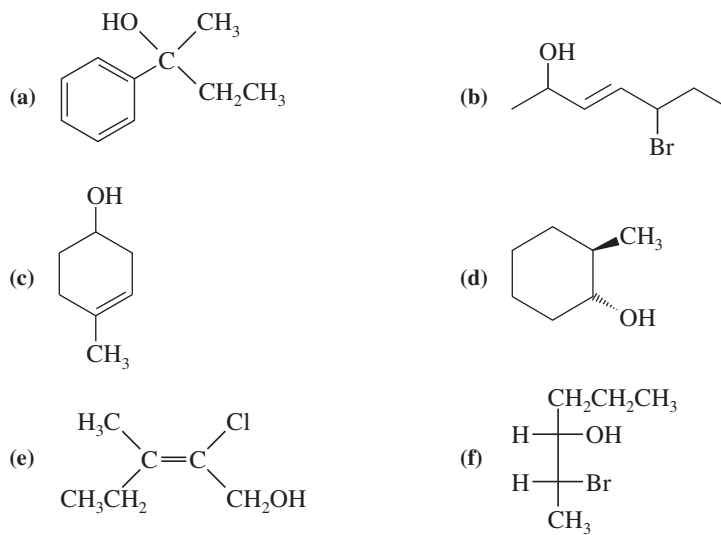


TABLA 10-1

Prioridad de grupos funcionales para nombrar compuestos orgánicos (prioridad decreciente)

ácidos
ésteres
aldehídos
cetonas
alcoholes
aminas
alquenos
alquinos
alcanos
éteres
haluros

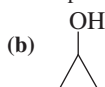
10-3B Nombres comunes de los alcoholes

El nombre común de un alcohol se deriva del nombre común del grupo alquilo y de la palabra *alcohol*. Este sistema describe a un alcohol como una molécula de agua con un grupo alquilo sustituyendo a uno de los átomos de hidrógeno. Si la estructura es compleja, la nomenclatura común se vuelve extraña y es necesario utilizar la nomenclatura IUPAC.

nombre común: nombre IUPAC:	$\text{CH}_3\text{—OH}$ alcohol metílico metanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—OH}$ alcohol <i>n</i> -propílico propan-1-ol	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{—CH—CH}_3 \end{array}$ alcohol isopropílico propan-2-ol	$\text{H}_2\text{C=CH—CH}_2\text{—OH}$ alcohol alílico prop-2-en-1-ol
nombre común: nombre IUPAC:	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—OH}$ alcohol <i>n</i> -butílico butan-1-ol	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{—CH—CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ alcohol <i>sec</i> -butílico butan-2-ol	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{—C—OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ alcohol <i>t</i> -butílico 2-metilpropan-2-ol	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{—CH—CH}_2\text{—OH} \end{array}$ alcohol isobutílico 2-metilpropan-1-ol

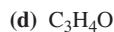
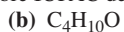
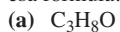
PROBLEMA 10-2

Proporcione el nombre IUPAC y el nombre común para cada alcohol.



PROBLEMA 10-3

Para cada fórmula molecular, dibuje todos los isómeros constitucionales posibles de los alcoholes con esa fórmula. Dé el nombre IUPAC de cada alcohol.

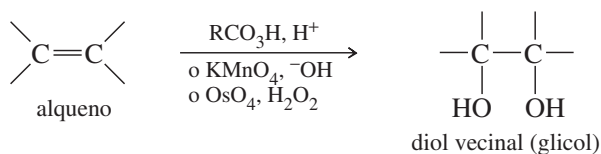


10-3C Nombres de dioles

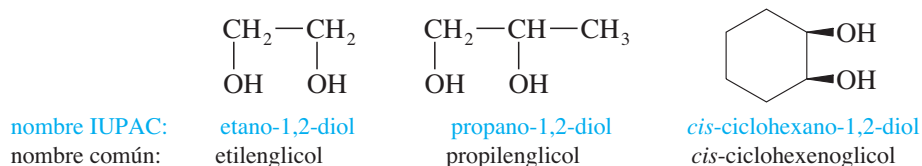
Los alcoholes con dos grupos —OH se conocen como **dioles** o **glicoles**. Se nombran como cualquier otro alcohol, excepto que se utiliza el sufijo *diol* y se requieren dos números para indicar en dónde se encuentran los dos grupos hidroxilo. Éste es el método preferido, sistemático (IUPAC), para nombrar dioles.

$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3\text{—CH—CH}_2\text{OH} \end{array}$		
nombre IUPAC: propano-1,2-diol	1-ciclohexilbutano-1,3-diol	<i>trans</i> -ciclopentano-1,2-diol

El término *glicol* significa un 1,2-diol o **diol vecinal**, con sus dos grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes. Los glicoles por lo regular se sintetizan mediante la hidroxilación de alquenos, utilizando peroxiácidos, tetróxido de osmio o permanganato de potasio (sección 8-14).



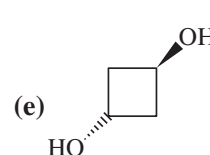
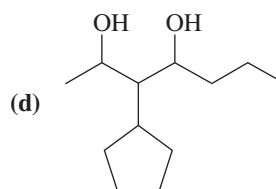
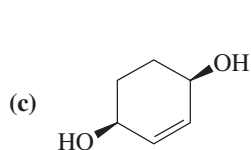
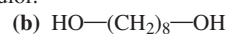
Esta síntesis de glicoles se refleja en sus nombres comunes. El glicol se nombra utilizando el alqueno del cual se sintetizó:



Los nombres comunes de los glicoles pueden ser extraños y confusos, ya que la parte *-en* del nombre implica la presencia del enlace doble de un alqueno, pero el glicol no contiene un enlace doble. En general utilizaremos la nomenclatura IUPAC “diol”, pero debe estar consciente de que los nombres “etilenglicol” (anticongelante automotriz) y “propilenglicol” (utilizado en medicinas y alimentos) son universalmente aceptados para estos dioles comunes.

PROBLEMA 10-4

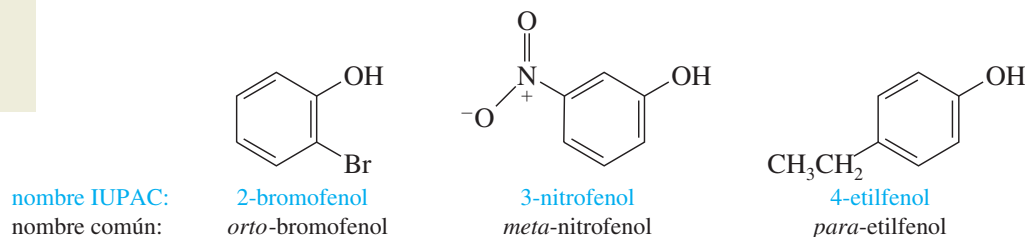
Proporcione el nombre sistemático (IUPAC) de cada diol.



Al fenol se le daba el nombre común de “ácido carbólico”, ya que originalmente se aislaba de la fracción ácida del alquitrán de carbón. El fenol es una neurotoxina potente que al contacto con la piel ocasiona quemaduras indoloras profundas. Las disoluciones acuosas débiles de fenol se han utilizado como antisépticos.

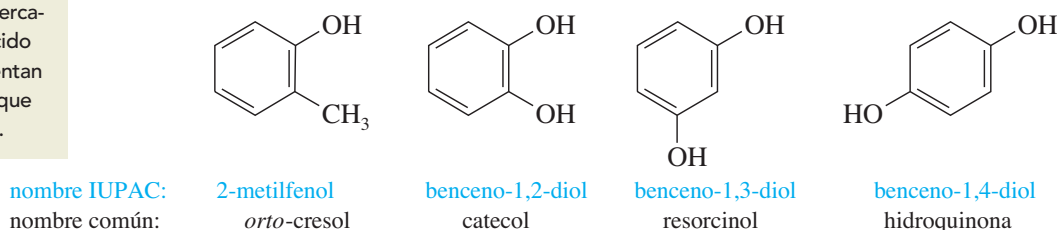
10-3D Nombres de fenoles

Debido a que la estructura de un fenol involucra un anillo bencénico, los términos *orto* (1,2-disustituido), *meta* (1,3-disustituido), y *para* (1,4-disustituido) se utilizan con frecuencia en los nombres comunes. Los siguientes ejemplos ilustran los nombres sistemáticos y los comunes de algunos fenoles simples.



Las bacterias del suelo convierten muchos compuestos aromáticos en catecol. Luego rompen el anillo y degradan los productos hasta formar agua y dióxido de carbono. El suelo cercano a las carreteras está enriquecido con estas bacterias que se alimentan de los hidrocarburos residuales que los vehículos dejan en el camino.

Los metilfenoles son llamados *cresoles*, mientras que los nombres de los bencendioles se basan en sus usos históricos y en sus fuentes más que en sus estructuras. En general, utilizaremos los nombres sistemáticos de los compuestos fenólicos.



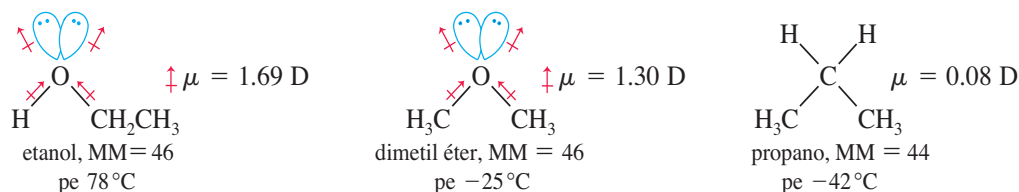
10-4

Propiedades físicas de los alcoholes

La mayoría de los alcoholes comunes, de hasta 11 o 12 átomos de carbono, son líquidos a temperatura ambiente. El metanol y el etanol son líquidos volátiles de flujo libre con aromas frutales característicos. Los alcoholes superiores (desde los butanoles hasta los decanoles) son un tanto viscosos, y algunos de los isómeros más ramificados son sólidos a temperatura ambiente. Estos alcoholes superiores tienen aromas más fuertes, pero siguen siendo aromas frutales. El propan-1-ol y el propan-2-ol están en el medio, con una viscosidad apenas perceptible y un olor característico, con frecuencia asociados con los consultorios médicos. La tabla 10-2 presenta una lista de las propiedades físicas de algunos alcoholes comunes.

10-4A Puntos de ebullición de los alcoholes

Debido a que con frecuencia manejamos alcoholes líquidos, olvidamos lo sorprendente que *debe* ser que los alcoholes de masa molecular más baja sean líquidos. Por ejemplo, el alcohol etílico y el propano tienen masas moleculares parecidas, aunque sus puntos de ebullición difieran en casi 120 °C. El dimetil éter tiene un punto de ebullición intermedio.



Esta diferencia tan grande en los puntos de ebullición sugiere que las moléculas de etanol se atraen entre sí con mucho más fuerza que las moléculas de propano. Las responsables son dos importantes fuerzas intermoleculares: los enlaces por puente de hidrógeno y las atracciones dipolo-dipolo (sección 2-10).

El enlace por puente de hidrógeno es la atracción intermolecular principal, responsable del elevado punto de ebullición del etanol. El hidrógeno hidroxílico del etanol está muy polarizado por su enlace con el oxígeno, y forma un enlace por puente de hidrógeno con un par de electrones no enlazados del átomo de oxígeno de otra molécula de alcohol (sección 2-10C). Los éteres tienen dos grupos alquilo enlazados a sus átomos de oxígeno, por lo que no tienen áto-

TABLA 10-2

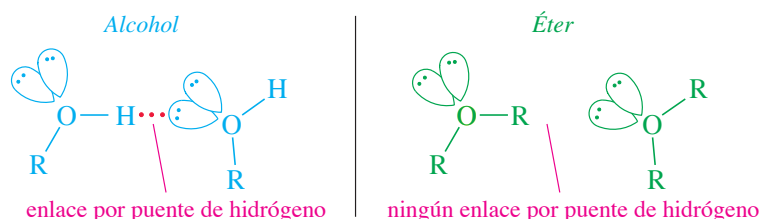
Propiedades físicas de alcoholes seleccionados

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)
metanol	alcohol metílico	CH ₃ OH	-97	65	0.79
etanol	alcohol etílico	CH ₃ CH ₂ OH	-114	78	0.79
propan-1-ol	alcohol <i>n</i> -propílico	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	-126	97	0.80
propan-2-ol	alcohol isopropílico	(CH ₃) ₂ CHOH	-89	82	0.79
butan-1-ol	alcohol <i>n</i> -butílico	CH ₃ (CH ₂) ₃ OH	-90	118	0.81
butan-2-ol	alcohol <i>sec</i> -butílico	CH ₃ CH(OH)CH ₂ CH ₃	-114	100	0.81
2-metilpropan-1-ol	alcohol isobutílico	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	-108	108	0.80
2-metilpropan-2-ol	alcohol <i>t</i> -butílico	(CH ₃) ₃ COH	25	83	0.79
pentan-1-ol	alcohol <i>n</i> -pentílico	CH ₃ (CH ₂) ₄ OH	-79	138	0.82
3-metilbutan-1-ol	alcohol isopentílico	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH	-117	132	0.81
2,2-dimetilpropan-1-ol	alcohol neopentílico	(CH ₃) ₃ CCH ₂ OH	52	113	0.81
ciclopentanol	alcohol ciclopentílico	<i>cyclo</i> -C ₅ H ₉ OH	-19	141	0.95
hexan-1-ol	alcohol <i>n</i> -hexílico	CH ₃ (CH ₂) ₅ OH	-52	156	0.82
ciclohexanol	alcohol ciclohexílico	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ OH	25	162	0.96
heptan-1-ol	alcohol <i>n</i> -heptílico	CH ₃ (CH ₂) ₆ OH	-34	176	0.82
octan-1-ol	alcohol <i>n</i> -octílico	CH ₃ (CH ₂) ₇ OH	-16	194	0.83
nonan-1-ol	alcohol <i>n</i> -nonílico	CH ₃ (CH ₂) ₈ OH	-6	214	0.83
decan-1-ol	alcohol <i>n</i> -decílico	CH ₃ (CH ₂) ₉ OH	6	233	0.83
prop-2-en-1-ol	alcohol alílico	H ₂ C=CH-CH ₂ OH	-129	97	0.86
fenilmetanol	alcohol bencílico	Ph-CH ₂ OH	-15	205	1.05
difenilmetanol	difenilcarbinol	Ph ₂ CHOH	69	298	
trifenilmetanol	trifenilcarbinol	Ph ₃ COH	162	380	1.20
etano-1,2-diol	etilenglicol	HOCH ₂ CH ₂ OH	-13	198	1.12
propano-1,2-diol	propilenglicol	CH ₃ CH(OH)CH ₂ OH	-59	188	1.04
propano-1,2,3-triol	glicerol	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	18	290	1.26

mos de hidrógeno O—H para formar enlaces por puente de hidrógeno. Este tipo de enlaces tienen una fuerza de aproximadamente 21 kJ (5 kcal) por mol: son más débiles que los enlaces covalentes típicos de 300 a 500 kJ, pero mucho más fuertes que las atracciones dipolo-dipolo.

Las atracciones dipolo-dipolo también contribuyen a los puntos de ebullición relativamente altos de los alcoholes y los éteres. Los enlaces polarizados C—O y H—O, y los electrones no enlazados se suman para producir un momento dipolar de 1.69 D en el caso del etanol, en comparación con un momento dipolar de sólo 0.08 D en el propano. En etanol líquido, los extremos positivo y negativo de estos dipolos se alinean para producir interacciones de atracción.

Podemos apreciar los efectos de los enlaces por puente de hidrógeno y las atracciones dipolo-dipolo, comparando el etanol con el dimetil éter. Como el etanol, el dimetil éter tiene un momento dipolar grande (1.30 D), aunque el dimetil éter no puede tener enlaces por puente de hidrógeno porque no tiene hidrógenos —O—H.



El punto de ebullición del dimetil éter es -25°C , aproximadamente 17° mayor que el del propano, pero todavía 103° más bajo que el del etanol. Los enlaces por puente de hidrógeno son atracciones intermoleculares claramente más fuertes que las atracciones dipolo-dipolo.

10-4B Propiedades de solubilidad de los alcoholes

El agua y los alcoholes tienen propiedades parecidas porque contienen grupos hidroxilo que pueden formar enlaces por puente de hidrógeno. Los alcoholes forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua, y varios de los alcoholes de baja masa molecular son **miscibles** con el agua (solubles en cualquier proporción). De igual forma, los alcoholes son mejores disolventes que los hidrocarburos para sustancias polares. Grandes cantidades de compuestos iónicos, como cloruro de sodio, pueden disolverse en algunos de los alcoholes inferiores. Al grupo hidroxilo lo llamamos **hidrofílico**, que significa “amigo del agua”, debido a su afinidad por el agua y otras sustancias polares.

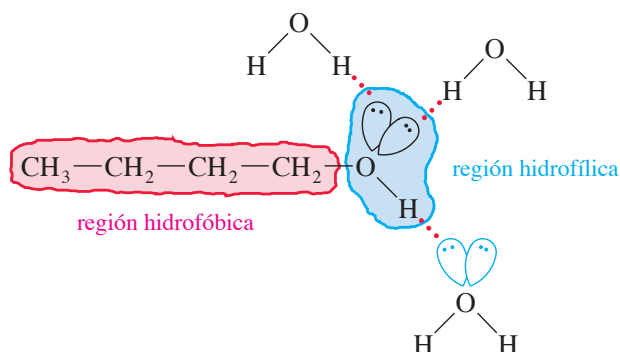
El grupo alquilo del alcohol lo llamamos **hidrofóbico** (“repele al agua”), ya que actúa como un alcano: quebranta la red de enlaces por puente de hidrógeno y las atracciones dipolo-dipolo de un disolvente polar como el agua. El grupo alquilo hace menos hidrofílico al alcohol, aunque le da solubilidad en disolventes orgánicos no polares. Como resultado, la mayoría de los alcoholes son miscibles con una amplia variedad de disolventes orgánicos no polares.

La tabla 10-3 presenta la solubilidad de algunos alcoholes simples en agua. La solubilidad en agua disminuye conforme el grupo alquilo se hace más grande. Los alcoholes con grupos alquilo de uno, dos o tres átomos de carbono son miscibles con el agua. Un grupo alquilo de cuatro átomos de carbono es suficientemente grande para que algunos isómeros no sean miscibles, aunque el alcohol *ter*-butílico, con una forma esférica compacta, es miscible. En general, cada grupo hidroxilo u otro grupo con enlaces por puente de hidrógeno pueden llevar al agua aproximadamente cuatro átomos de carbono. El hexan-1-ol, con seis átomos de carbono, es poco soluble en agua, pero el hexano-1,6-diol, con dos grupos con enlaces por puente de hidrógeno, es miscible con ésta. El fenol, un alcohol de 6 átomos de carbono, es demasiado soluble debido a su forma compacta y a los enlaces por puente de hidrógeno tan fuertes formados entre los grupos —OH fenólicos y las moléculas de agua.

TABLA 10-3

Solubilidad de alcoholes en agua
(a 25°C)

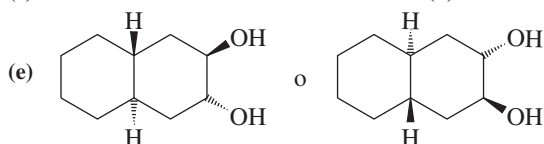
Alcohol	Solubilidad en agua
metílico	miscible
etílico	miscible
<i>n</i> -propílico	miscible
<i>t</i> -butílico	miscible
isobutílico	10.0%
<i>n</i> -butílico	9.1%
<i>n</i> -pentílico	2.7%
ciclohexílico	3.6%
<i>n</i> -hexílico	0.6%
fenol	9.3%
hexano-1,6-diol	miscible



PROBLEMA 10-5

Prediga qué compuesto de cada par será más soluble en agua. Explique sus respuestas.

- (a) hexan-1-ol o ciclohexanol (b) heptan-1-ol o 4-metilfenol
(c) 3-etilhexan-3-ol o octan-2-ol (d) hexan-2-ol o ciclooctano-1,4-diol

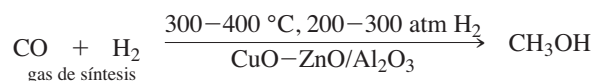
**PROBLEMA 10-6**

La dimetilamina, $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, tiene una masa molecular de 45 y un punto de ebullición de 7.4°C . La trimetilamina, $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ tiene una masa molecular más *alta* (59), pero un punto de ebullición más *bajo*. Explique esta aparente discrepancia.

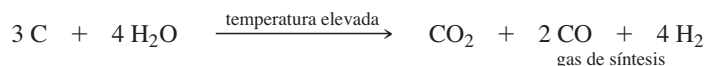
10-5A Metanol

El metanol (alcohol metílico) originalmente se producía mediante la destilación destructiva de astillas de madera en ausencia de aire. Éste recurso originó el nombre de **alcohol de madera**. Durante la época de la Ley Seca (1919-1933), cuando la fabricación de bebidas alcohólicas estaba vedada en Estados Unidos, se utilizaba cualquier “alcohol” para preparar bebidas. Debido a que el metanol es más tóxico que el etanol, esta práctica originó muchos casos de ceguera y muerte.

En la actualidad casi todo el metanol se sintetiza mediante una reacción catalítica de monóxido de carbono con hidrógeno. Esta reacción utiliza temperaturas y presiones muy elevadas, y requiere reactores industriales grandes y complejos.



El *gas de síntesis*, el cual contiene el hidrógeno y el monóxido de carbono necesario para preparar metanol, puede generarse por la quema parcial de carbón en presencia de agua. La regulación cuidadosa de la cantidad de agua añadida permite la producción de gas de síntesis con la relación correcta de monóxido de carbono e hidrógeno.



El metanol es uno de los disolventes industriales más comunes. Es barato, poco tóxico (comparado con disolventes halogenados) y disuelve una gran variedad de sustancias polares y no polares. También es una materia prima de muchos tipos de éteres metílicos, ésteres metílicos y otros compuestos que se utilizan en plásticos, medicinas, combustibles y disolventes.

El metanol es un buen combustible para motores de combustión interna. Durante 1965-2006, todos los automóviles de la Indianápolis 500 utilizaron motores que se abastecían con metanol. El cambio de gasolina a metanol se debió a un terrible incendio después de un choque en 1964. El metanol es menos inflamable que la gasolina, y el agua es eficaz contra los incendios producidos con metanol (el agua se mezcla con éste y lo diluye). Como sucede con cualquier combustible alternativo, hay ventajas y desventajas en su uso. Su alto índice de octano, sus emisiones son poco contaminantes y su poca inflamabilidad deben sopesarse contra su bajo contenido energético (baja ΔH de combustión por gramo), requiriendo 1.7 g de metanol para producir la misma energía que 1 g de gasolina. Debido a sus excelentes propiedades disolventes, el metanol puede dañar los anillos, empaques y las partes plásticas del sistema de combustible. Su tendencia a arder con una flama poco visible puede ocasionar que peligrosos incendios pasen desapercibidos.

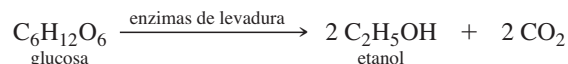
10-5**Alcoholes comercialmente importantes**

La experiencia en la Indianápolis 500 ha demostrado que el metanol (derivado del carbón) es un combustible excelente para motores automotrices.

10-5B Etanol

El descubrimiento prehistórico del etanol quizá ocurrió cuando se consumía fruta pasada y resultaba tener un efecto intoxicante. Se supone que este descubrimiento originó la fermentación intencional de los jugos de frutas. El vino primitivo resultante podía almacenarse (en un recipiente sellado) sin peligro de descomposición, y también era una fuente segura y no contaminada de agua potable.

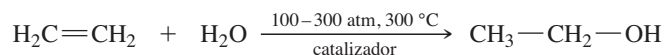
El etanol puede producirse por la fermentación de azúcares y almidones obtenidos de distintas fuentes. Granos como el maíz, trigo, centeno y cebada son recursos comunes, por lo que al etanol se le llama **alcohol de grano**. La cocción del grano, seguida de la adición de cebada germinada, llamada *malta*, transforma algunos de los almidones en azúcares más simples. Después se agrega levadura de cerveza y la disolución se incuba, mientras las células de levadura convierten azúcares simples, como la glucosa, en etanol y dióxido de carbono.



La disolución de alcohol que resulta de la fermentación sólo contiene de 12 a 15 por ciento de alcohol, ya que las células de levadura no pueden sobrevivir en concentraciones mayores. La destilación aumenta la concentración de alcohol entre 40 y 50 por ciento (80 a 100 de “graduación”) en el caso de licores “fuertes”. La destilación de disoluciones etanol-agua no pueden aumentar la concentración de etanol por arriba del 95 por ciento, ya que una disolución 95 por ciento etanol y 5 por ciento agua hierve a una temperatura más baja (78.15 °C) que el agua pura (100 °C) o que el etanol puro (78.3 °C). Una mezcla de líquidos como ésta, que hierve a una temperatura menor que cualquiera de sus componentes, se conoce como **azeótropo** de ebullición mínima.

El alcohol de 95 por ciento producido por destilación sirve muy bien como disolvente y como reactivo cuando trazas de agua no afectan la reacción. Cuando se necesita **alcohol absoluto** (100 por ciento etanol), el azeótropo de 95 por ciento es pasado a través de un agente deshidratante, como óxido de calcio anhidro (CaO), el cual elimina el 5 por ciento restante de agua.

Desde la Segunda Guerra Mundial, casi todo el etanol industrial ha sido sintetizado directamente mediante la reacción catalítica en fase gaseosa de agua con etileno, la cual se lleva a cabo a alta temperatura y alta presión. Este proceso utiliza catalizadores como el P₂O₅, óxido de tungsteno o diferentes tipos de arcilla especialmente tratada.



Al igual que el metanol, el etanol es un disolvente estupendo de bajo costo de producción y poco tóxico. Por desgracia, el impuesto al licor lo vuelve relativamente caro. Es posible utilizar etanol no gravado, pero es necesario llevar minuciosos registros contables y comprar una licencia especial. El **alcohol desnaturalizado** es etanol que contiene impurezas que lo hacen imposible de beber. El etanol desnaturalizado no está gravado, pero las impurezas (metanol, isobutilmetilcetona, gasolina de aviación, etcétera) también hacen imposible que se le dé muchos usos en el laboratorio.

Como el metanol, el etanol es un buen combustible para motores, ya que tiene ventajas y desventajas similares. Los automóviles de carrera de la Indianápolis 500 han utilizado etanol como combustible principal desde 2006. El carburador de un automóvil debe ajustarse (para obtener una mezcla mejor) y debe tener empaques resistentes al alcohol si va a funcionar con alcohol puro. Sin embargo, las disoluciones con aproximadamente 10 por ciento de etanol en gasolina (“gasohol”) funcionan bien sin ajuste alguno.

Mucha gente cree que el etanol no es tóxico, y que el metanol es terriblemente tóxico. En realidad, el metanol es aproximadamente lo doble de tóxico que el etanol: las dosis fatales comunes, en el caso de adultos, es 100 mL de metanol o 200 mL de etanol, aunque dosis más pequeñas de metanol pueden dañar el nervio óptico. Muchas personas mueren cada año por subestimar la toxicidad del etanol. En el laboratorio, jamás ingeriríamos siquiera una pequeña fracción de estas cantidades. Por lo tanto, consideramos que estos disolventes son relativamente poco tóxicos, comparados con los disolventes peligrosos en verdad como el benceno y el cloroformo.

Los subsidios gubernamentales han fomentado la fermentación de granos (principalmente el maíz), para producir etanol que sirva como combustible. El efecto principal ha sido que ha aumentado el precio de los granos, mientras que ha tenido poco o ningún efecto sobre los suministros de combustible.

La fermentación no es la forma más eficiente de producir etanol, y cultivar maíz para convertirlo en etanol consume casi tanto combustible como el que produce. En general, los alimentos son productos básicos más valiosos que los combustibles, y estos esquemas de “alimentos para obtener combustible” no son viables, a menos que estén subsidiados.

Materiales de desecho, disponibles a bajo o ningún costo, en algunos casos pueden convertirse en combustibles de forma económica. Brasil se ha independizado del petróleo extranjero, gracias a que convierte los desechos de caña de azúcar en etanol para utilizarlo como combustible de motores.

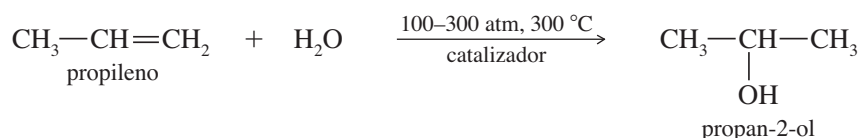
Recordatorio

Todo es tóxico en grandes cantidades, incluso el agua.

10-5C Propan-2-ol

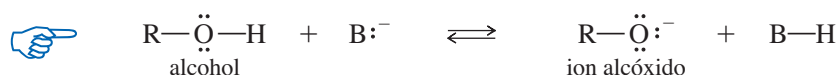
El propan-2-ol (alcohol isopropílico) se produce por la hidratación catalítica del propileno. El alcohol isopropílico se utiliza comúnmente como **alcohol desinfectante** en lugar del etanol, ya que tiene un efecto de resequedad menor sobre la piel, y porque no está regulado ni gravado por

el gobierno. El propan-2-ol es tan tóxico como el metanol cuando se ingiere, pero es más seguro para utilizarlo sobre la piel, ya que no pasa a través de ella con tan facilidad como el metanol.

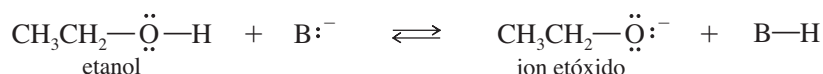


Tanto el etanol como el propan-2-ol son antisépticos tópicos efectivos. El etanol también es un ingrediente de muchos enjuagues bucales. Estos alcoholes eliminan los microorganismos de una herida superficial y de la boca, pero su baja toxicidad no daña las células de la piel o los tejidos bucales.

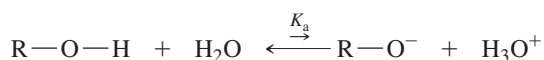
Al igual que el protón hidroxilo del agua, el protón hidroxilo de un alcohol es poco ácido. Una base fuerte puede extraer el protón hidroxilo para formar un **ion alcóxido**.



Ejemplo



La acidez de los alcoholes varía mucho, desde alcoholes que son tan ácidos como el agua hasta algunos que son mucho menos ácidos. La constante de disociación ácida, K_a , de un alcohol se define mediante el equilibrio



$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{RO}^-]}{[\text{ROH}]} \quad \text{p}K_a = -\log(K_a)$$

La tabla 10-4 compara las constantes de disociación ácida de algunos alcoholes con las del agua y otros ácidos.

10-6A Efectos de la acidez

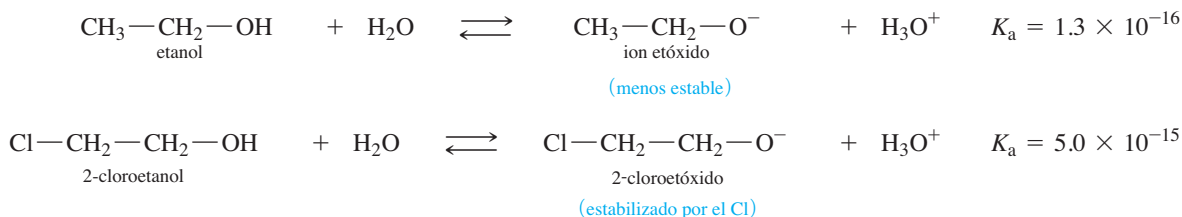
Las constantes de disociación ácida de los alcoholes varía según su estructura, de aproximadamente 10^{-16} en el metanol a alrededor de 10^{-18} en la mayoría de los alcoholes terciarios. La acidez disminuye conforme aumenta la sustitución en los grupos alquilo, ya que una mayor

TABLA 10-4

Constantes de disociación ácida de alcoholes representativos			
Alcohol	Estructura	K_a	pK_a
metanol	$\text{CH}_3\text{—OH}$	3.2×10^{-16}	15.5
etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—OH}$	1.3×10^{-16}	15.9
2-cloroetanol	$\text{Cl—CH}_2\text{CH}_2\text{—OH}$	5.0×10^{-15}	14.3
2,2,2-tricloroetanol	$\text{Cl}_3\text{C—CH}_2\text{—OH}$	6.3×10^{-13}	12.2
alcohol isopropílico	$(\text{CH}_3)_2\text{CH—OH}$	3.2×10^{-17}	16.5
alcohol <i>ter</i> -butílico	$(\text{CH}_3)_3\text{C—OH}$	1.0×10^{-18}	18.0
ciclohexanol	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{—OH}$	1.0×10^{-18}	18.0
fenol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—OH}$	1.0×10^{-10}	10.0
<i>Comparación con otros ácidos</i>			
agua	H_2O	1.8×10^{-16}	15.7
ácido acético	CH_3COOH	1.6×10^{-5}	4.8
ácido clorhídrico	HCl	$1 \times 10^{+7}$	–7

sustitución de los grupos alquilo inhibe la solvatación del ion alcóxido, lo que disminuye la estabilidad del ion alcóxido y ocasiona que el equilibrio de disociación tienda a la izquierda.

La tabla 10-4 muestra que la sustitución realizada por átomos de halógeno, los cuales atraen densidad electrónica, aumenta la acidez de los alcoholes. Por ejemplo, el 2-cloroetanol es más ácido que el etanol, ya que el átomo de cloro, el cual atrae densidad electrónica, ayuda a estabilizar el ion 2-cloroetóxido.



PROBLEMA 10-7

Prediga cuál compuesto de cada par será más ácido. Explique sus respuestas.

- (a) metanol o alcohol *ter*-butílico
- (b) 2-cloropropan-1-ol o 3-cloropropan-1-ol
- (c) 2-cloroetanol o 2,2-dicloroetanol
- (d) 2,2-dicloropropan-1-ol o 2,2-difluoropropan-1-ol

PROBLEMA 10-8

Sin ver lo explicado antes, clasifique los siguientes compuestos en orden decreciente de acidez. Estos ejemplos representan varias clases de compuestos que difieren mucho en acidez.

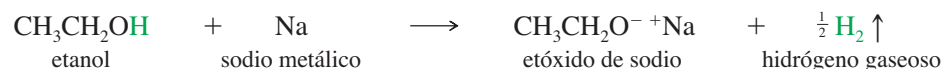
agua, etanol, 2-cloroetanol, alcohol *ter*-butílico, amoníaco, ácido sulfúrico, hexano, hex-1-ino y ácido acético

10-6B Formación de alcóxidos de sodio y potasio

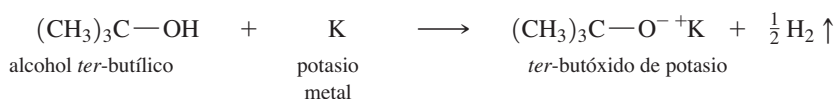
Los iones alcóxido son nucleófilos y bases fuertes, y ya hemos visto muchas de sus reacciones útiles. Cuando en una síntesis se necesita un ion alcóxido, éste con frecuencia se forma por medio de la reacción de sodio o potasio metálico con el alcohol. Ésta es una oxidación-reducción, donde el metal se oxida y el ion hidrógeno se reduce para formar hidrógeno gaseoso. El hidrógeno burbujea y sale de la disolución, dejando la sal de sodio o potasio del ion alcóxido.



Ejemplo



Entre más ácidos sean los alcoholes, como el metanol y el etanol, más rápido reaccionan con el sodio para formar metóxido y etóxido de sodio. Los alcoholes secundarios, como el propan-2-ol, reaccionan más lento. Los alcoholes terciarios, como el alcohol *ter*-butílico, reaccionan muy lento con el sodio. Con frecuencia se utiliza potasio con alcoholes secundarios y terciarios, ya que es más reactivo que el sodio y la reacción puede completarse en un tiempo más conveniente.

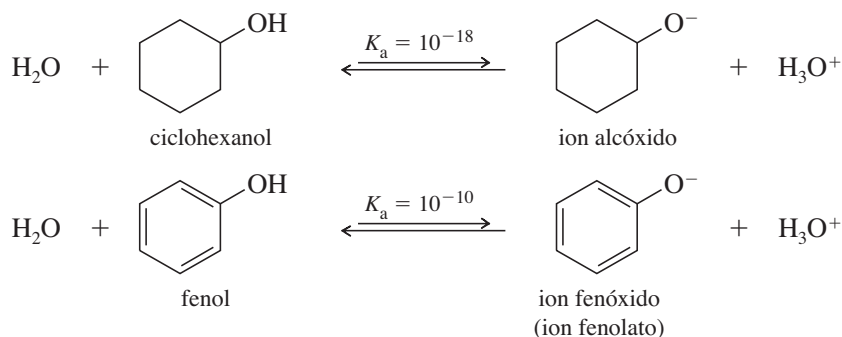


Algunos alcoholes reaccionan en forma lenta tanto con el sodio como con el potasio. En estos casos, una alternativa útil es el hidruro de sodio, a menudo en una disolución con tetrahidrofurano (THF). El hidruro de sodio reacciona rápidamente para formar el alcóxido, incluso con compuestos difíciles.



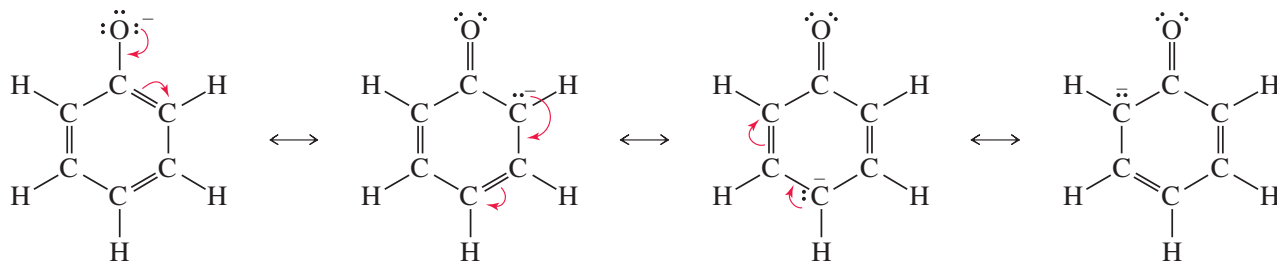
10-6C Acidez de los fenoles

Podríamos esperar que el fenol tuviera casi la misma acidez que el ciclohexanol, ya que sus estructuras son parecidas. Esta predicción es incorrecta: el fenol es casi 100 millones (10^8) de veces más ácido que el ciclohexanol.

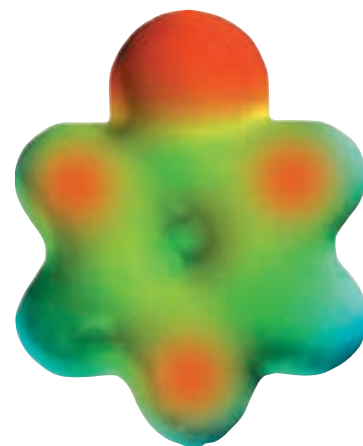
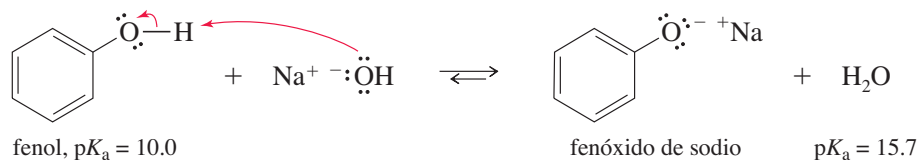


El famoso cirujano británico Joseph Lister (1827-1912) utilizó disoluciones diluidas de fenol para eliminar los gérmenes de las heridas. Descubrió que la cirugía antiséptica con fenol, reducía casi en 50 por ciento la tasa de mortalidad por amputaciones. En la siguiente década, las técnicas antisépticas con fenol, revolucionaron la cirugía.

El ciclohexanol es un alcohol secundario típico, con una constante de disociación ácida típica para un alcohol. Debe haber algo especial en el fenol que lo hace tan ácido. El ion fenóxido es más estable que un ion alcóxido típico, ya que la carga negativa no está concentrada en el átomo de oxígeno, sino que está deslocalizada sobre el oxígeno y tres átomos de carbono del anillo.



Una gran parte de la carga negativa del híbrido de resonancia sigue sobre el átomo de oxígeno, ya que es el más electronegativo de los cuatro átomos que comparten la carga. Sin embargo, la habilidad de distribuir esta carga negativa sobre cuatro átomos, en lugar de concentrarla sobre un solo átomo, produce un ion más estable. La reacción de fenol con hidróxido de sodio es exotérmica, y el siguiente equilibrio tiende a la derecha.

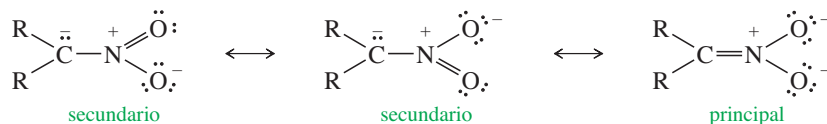


MPE del ion fenóxido

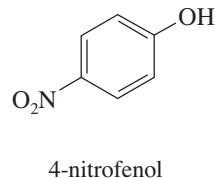
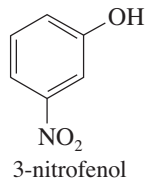
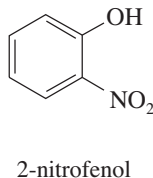
Los aniones fenóxido se preparan tan sólo añadiendo el fenol a una disolución acuosa de hidróxido de sodio o potasio. No es necesario utilizar sodio o potasio metálico. Al fenol alguna vez se le llamó *ácido carbólico* debido a su habilidad para neutralizar bases comunes.

PROBLEMA 10-9

Por medio de la resonancia, un grupo nitro ($-\text{NO}_2$) estabiliza de forma efectiva una carga negativa sobre un átomo de carbono adyacente:

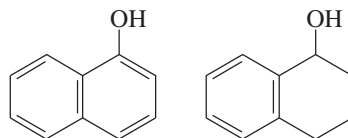


Dos de los siguientes nitrofenoles son mucho más ácidos que el fenol mismo. El tercer compuesto es un poco más ácido que el fenol. Utilice estructuras de resonancia apropiadas de los iones fenóxido para mostrar por qué dos de estos aniones deben ser muy estables.



PROBLEMA 10-10

Los siguientes compuestos sólo son ligeramente solubles en agua, pero uno de ellos es muy soluble en una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio. El otro sigue siendo sólo ligeramente soluble.



- Explique la diferencia en la solubilidad de estos compuestos en hidróxido de sodio diluido.
- Muestre cómo podría aprovecharse esta diferencia para separar una mezcla de estos dos compuestos, utilizando un embudo de separación.

10-7

Síntesis de alcoholes: introducción y repaso

Una de las razones por la que los alcoholes son intermediarios sintéticos importantes es que pueden sintetizarse directamente a partir de una gran variedad de grupos funcionales. De los capítulos 6 a 8 estudiamos la conversión de haluros de alquilo en alcoholes mediante la sustitución nucleofílica, y la conversión de alquenos en alcoholes mediante la hidratación, hidrobromación e hidroxilación. A continuación resumiremos estas reacciones, con referencias para que las revise si lo necesita.

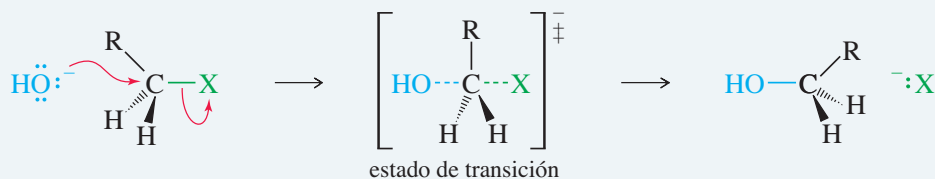
Después de este repaso consideraremos el grupo de reacciones más grande y más versátil para la síntesis de alcoholes: adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos.

RESUMEN

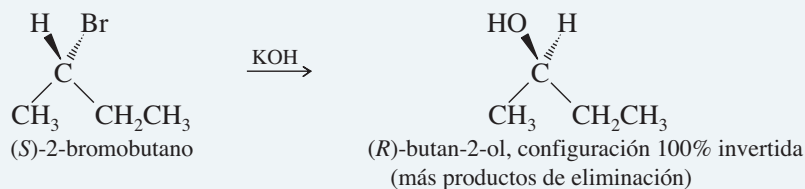
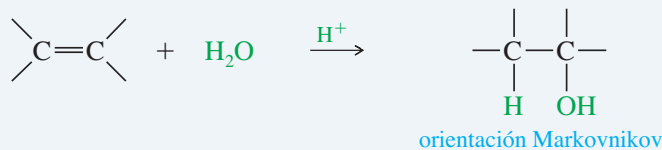
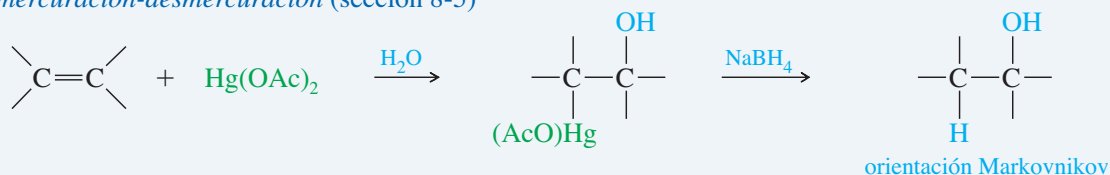
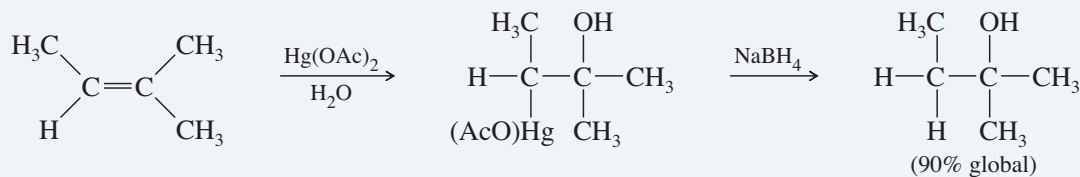
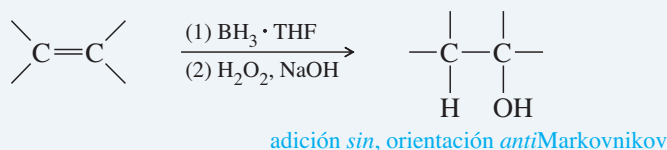
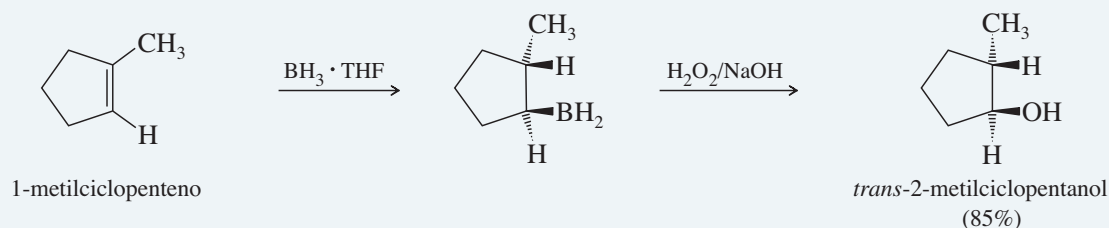
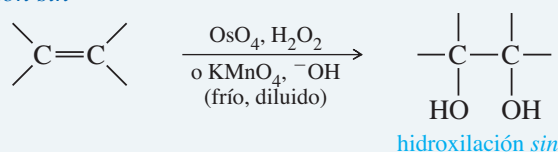
Síntesis de alcoholes previas

Sustitución nucleofílica en un haluro de alquilo (capítulo 6)

Por lo general, mediante el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$; compite con la eliminación.

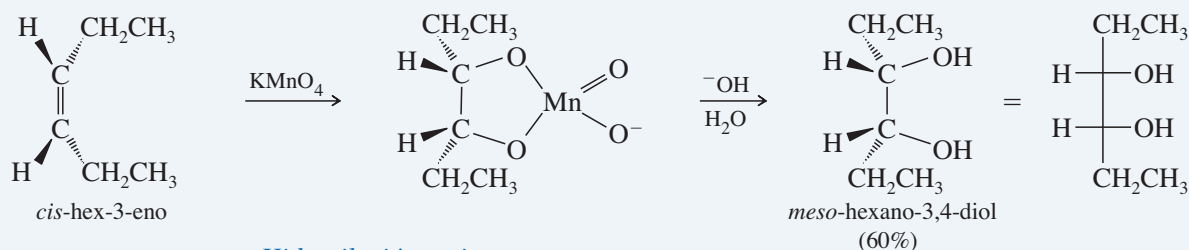


(Continúa)

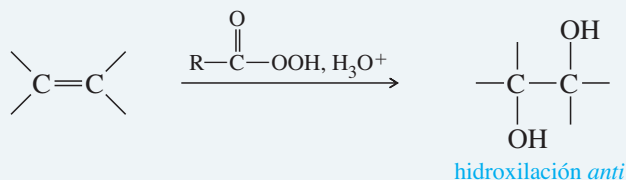
Ejemplo**Síntesis de alcoholes a partir de alquenos (Capítulo 8)****1. Hidratación catalizada por un ácido (sección 8-4)****2. Oximercuración-desmercuración (sección 8-5)****Ejemplo****3. Hidroboración-oxidación (sección 8-7)****Ejemplo****4. Hidroxilación: síntesis de 1,2-dioles a partir de alquenos (secciones 8-13 y 8-14)****Hidroxilación *sin***

(Continúa)

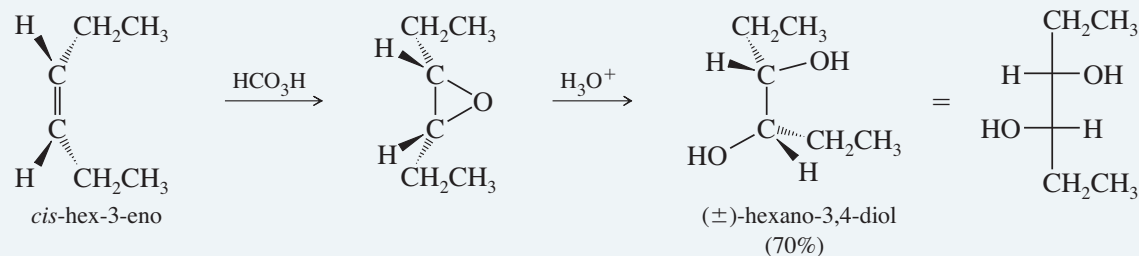
Ejemplo



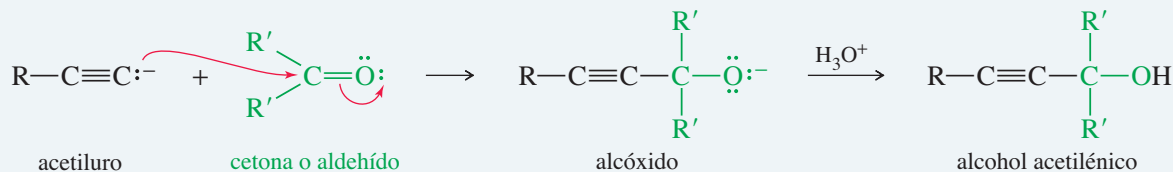
Hidroxilación anti



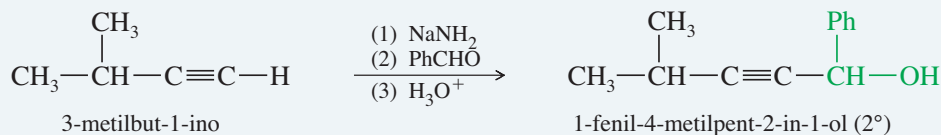
Ejemplo



5. Adición de acetiluros a compuestos carbonílicos (Sección 9-7)



Ejemplo



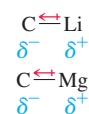
10-8

Reactivos organometálicos para síntesis de alcoholes

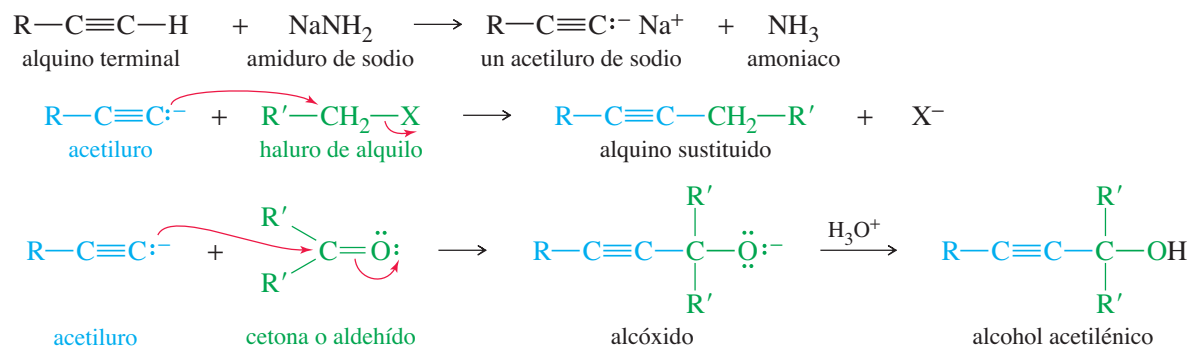
Los **compuestos organometálicos** tienen enlaces covalentes entre átomos de carbono y átomos metálicos. Los reactivos organometálicos son útiles porque tienen átomos de carbono nucleofílicos, en contraste con los átomos de carbono electrofílicos de los haluros de alquilo. La mayoría de los metales (M) son más electropositivos que el carbono, y el enlace C—M está polarizado con una carga parcial positiva sobre el metal y una carga parcial negativa sobre el carbono. La siguiente tabla periódica parcial muestra las electronegatividades de algunos metales utilizados en la preparación de compuestos organometálicos.

Electronegatividades				
Li	1.0			C 2.5
Na	0.9	Mg	1.3	Al 1.6
K	0.8			

enlace C—M



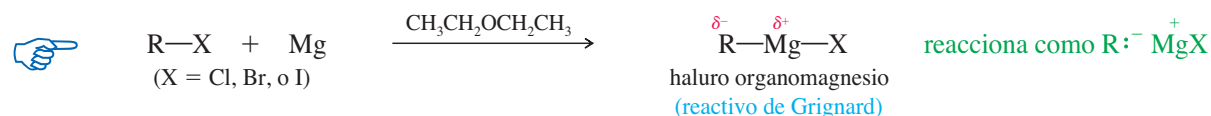
Ya hemos visto un tipo de compuesto organometálico con una carga negativa sobre el átomo de carbono: los acetiluros de sodio, estudiados en la sección 9-7. Los alquinos terminales son poco ácidos y se convierten en acetiluros de sodio si se les trata con una base demasiado fuerte, el amiduro de sodio. Estos acetiluros de sodio son nucleófilos útiles, ya que reaccionan con haluros de alquilo y compuestos carbonílicos para formar nuevos enlaces carbono-carbono.



La mayoría de los grupos alquilo y alquénilo no son lo suficientemente ácidos para ser desprotonados con amiduro de sodio, pero pueden transformarse en reactivos de Grignard y organolitio. Estos reactivos son muy versátiles y representan una de las mejores opciones para formar enlaces carbono-carbono.

10-8A Reactivos de Grignard

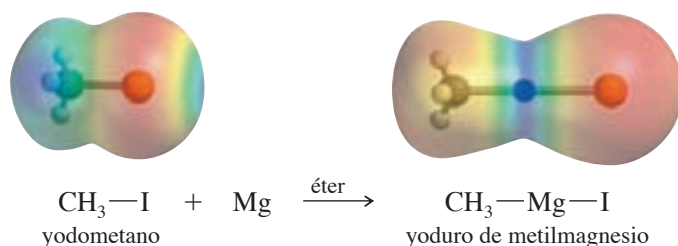
Los compuestos organometálicos de litio y magnesio se utilizan con frecuencia para sintetizar alcoholes. Los haluros organomagnesio, de fórmula empírica $\text{R}-\text{Mg}-\text{X}$, son llamados **reactivos de Grignard** en honor al químico francés Victor Grignard, quien descubrió su utilidad en 1905 y recibió el premio Nobel de Química en 1912. Los reactivos de Grignard resultan de la reacción de un haluro de alquilo con magnesio metálico. Esta reacción siempre se lleva a cabo en un disolvente de éter seco (anhidro), el cual es necesario para solvatar y estabilizar el reactivo de Grignard a medida que se forma. Aunque escribimos el reactivo de Grignard como $\text{R}-\text{Mg}-\text{X}$, la especie real en disolución en general contiene dos, tres o cuatro de estas unidades asociadas entre sí con diversas moléculas del disolvente éter. El dietil éter, $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, es el disolvente más común para estas reacciones, aunque también se utilizan otros éteres.

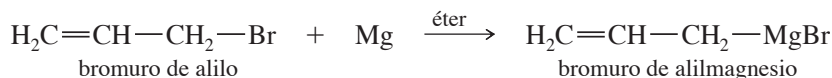
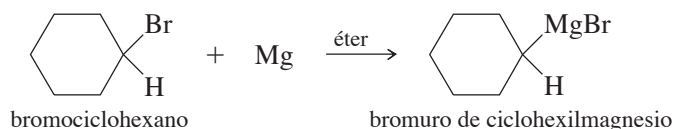


Los reactivos de Grignard pueden formarse a partir de haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios, así como de haluros de vinilo y arilo. Los yoduros de alquilo son los haluros más reactivos, seguidos por los bromuros y los cloruros. Los fluoruros de alquilo por lo general no reaccionan.



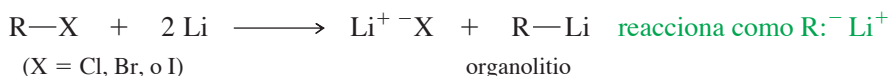
Las siguientes reacciones muestran la formación de algunos reactivos típicos de Grignard.



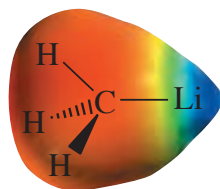
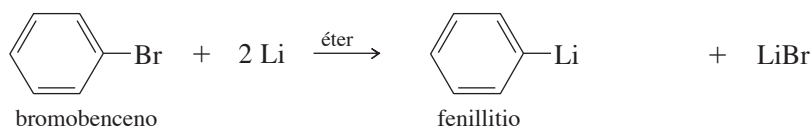
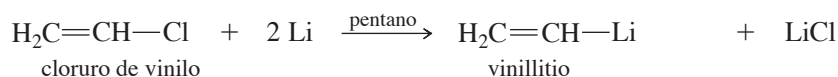
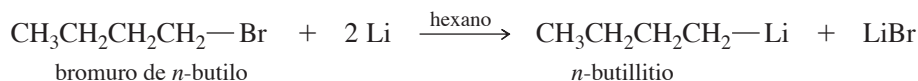


10-8B Reactivos organolitio

Al igual que el magnesio, el litio reacciona con haluros de alquilo, haluros de vinilo y haluros de arilo para formar compuestos organometálicos. El éter no es necesario para esta reacción. Los **reactivos organolitio** se forman y se utilizan en una gran variedad de disolventes, incluidos los alcanos.



Ejemplos



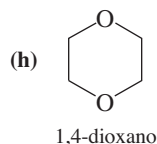
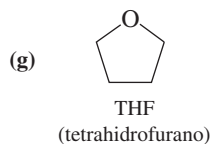
MPE del CH_3Li

El mapa de potencial electrostático (MPE) del metillitio aparece a la izquierda. El color azul (pobre en densidad electrónica) del metal, resulta de su carga parcial positiva, y el color rojo (rico en densidad electrónica) del grupo metilo, muestra su carga parcial negativa.

PROBLEMA 10-11

¿Cuáles de los siguientes compuestos son disolventes adecuados para las reacciones de Grignard?

- (a) *n*-hexano (b) $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$ (c) CHCl_3
 (d) ciclohexano (e) benceno (f) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$



PROBLEMA 10-12

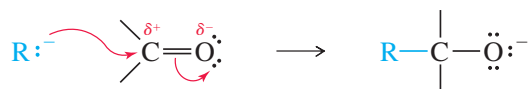
Prediga los productos de las siguientes reacciones.

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br} + \text{Mg} \xrightarrow{\text{éter}}$
 (b) yoduro de isobutilo + $2 \text{Li} \xrightarrow{\text{hexano}}$
 (c) 1-bromo-4-fluorociclohexano + $\text{Mg} \xrightarrow{\text{THF}}$
 (d) $\text{CH}_2=\text{CCl}-\text{CH}_2\text{CH}_3 + 2 \text{Li} \xrightarrow{\text{éter}}$

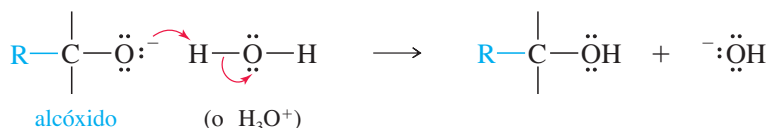
10-9

Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos

Debido a que son parecidos a los carbaniones, los reactivos de Grignard y los organolitio son nucleófilos y bases fuertes. Sus reacciones nucleofílicas más útiles son las adiciones a grupos carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), tal como lo vimos con los iones acetiluro (sección 9-7B). El grupo carbonilo está polarizado, tiene una carga parcial positiva sobre el átomo de carbono y una carga parcial negativa sobre el átomo de oxígeno. El átomo de carbono cargado positivamente es electrofílico; el ataque de un nucleófilo coloca la carga negativa en el átomo de oxígeno electronegativo.

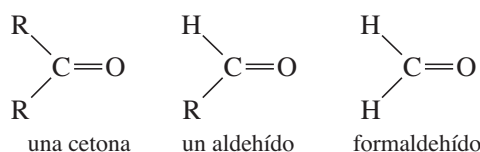


El producto de este ataque nucleofílico es un ion alcóxido, una base fuerte. La adición de agua o de un ácido diluido en un segundo paso protona al alcóxido para formar el alcohol.

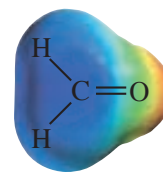


Un reactivo de Grignard o uno organolitio puede funcionar como el nucleófilo en esta adición a un grupo carbonilo. Las siguientes explicaciones hacen referencia a los reactivos de Grignard, pero también aplican a los organolitio. El mecanismo clave 10-1 muestra que el reactivo de Grignard primero se adiciona al grupo carbonilo para formar un ion alcóxido. La adición de ácido diluido (en un paso subsiguiente) protona al alcóxido para generar el alcohol.

A nosotros nos interesan principalmente las reacciones de los reactivos de Grignard con cetonas y aldehídos. Las **cetonas** son compuestos con dos grupos alquilo enlazados a un grupo carbonilo. Los **aldehídos** tienen un grupo alquilo y un átomo de hidrógeno enlazados al grupo carbonilo. El **formaldehído** tiene dos átomos de hidrógeno enlazados al grupo carbonilo.



El mapa de potencial electrostático (MPE) del formaldehído muestra la polarización del grupo carbonilo, con una región rica en densidad electrónica (roja) alrededor del átomo de oxígeno, y una región pobre en densidad electrónica (azul) cerca del átomo de carbono.

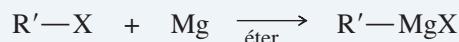


MPE del formaldehído

MECANISMO CLAVE 10-1 Reacciones de Grignard

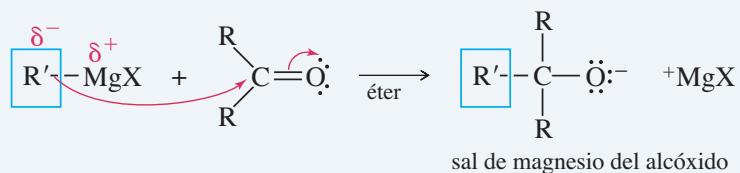
Los reactivos de Grignard y los organolitio proporcionan algunos de los mejores métodos para formar un esqueleto de átomos carbonos. Estos nucleófilos fuertes se adicionan a las cetonas y aldehídos para generar iones alcóxido, los cuales se protonan para formar alcoholes.

Formación del reactivo de Grignard: el magnesio reacciona con un haluro de alquilo en una disolución de éter anhidro.

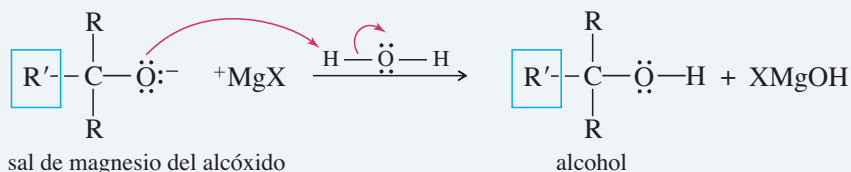


(Continúa)

Reacción 1: el reactivo de Grignard ataca un compuesto carbonílico para formar una sal del alcóxido.

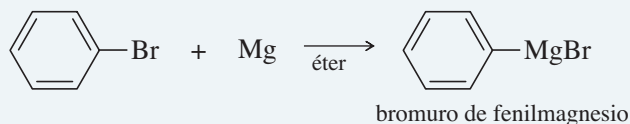


Reacción 2: una vez que la primera reacción se completa, se añade agua o ácido diluido para protonar al alcóxido y generar el alcohol.

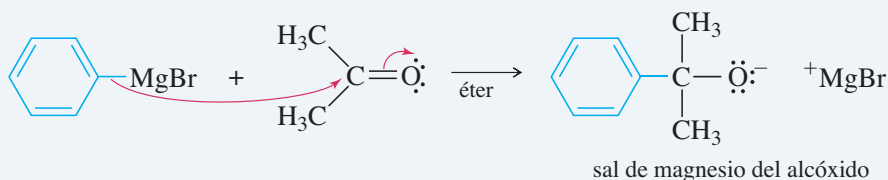


EJEMPLO: adición de bromuro de fenilmagnesio a acetona.

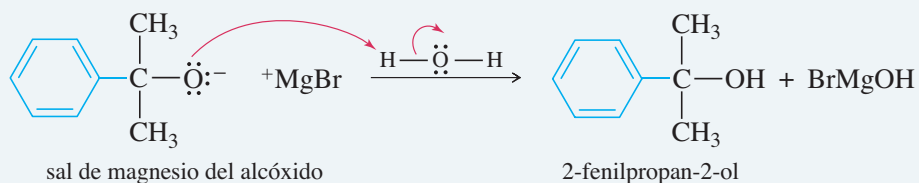
Formación del reactivo de Grignard: el magnesio reacciona con bromobenceno en una disolución de éter para formar bromuro de fenilmagnesio.



Reacción 1: el reactivo de Grignard ataca un compuesto carbonílico para formar una sal del alcóxido.



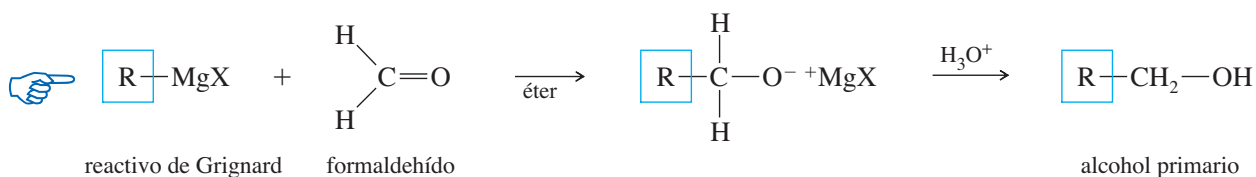
Reacción 2: una vez que la primera reacción se completa, se añade agua o ácido diluido para protonar al alcóxido y formar el alcohol.



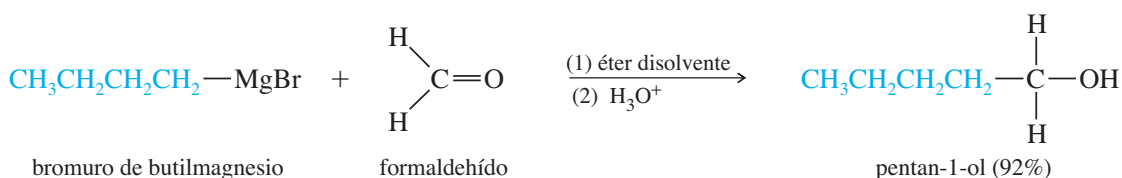
PREGUNTA: ¿cuál sería el resultado si por accidente se añadiera agua en la primera reacción con el reactivo de Grignard y el compuesto carbonílico?

10-9A Adición a un formaldehído: formación de alcoholes primarios

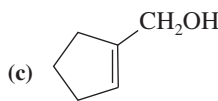
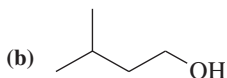
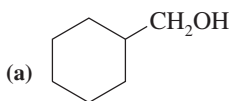
La adición de un reactivo de Grignard a un formaldehído, seguida de una protonación, produce un alcohol primario con un átomo de carbono más que en el reactivo de Grignard.



Por ejemplo,

**PROBLEMA 10-13**

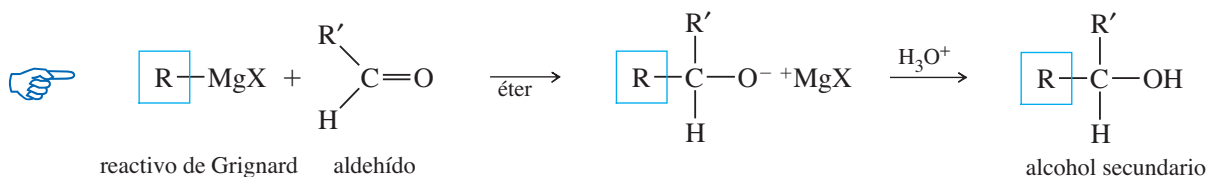
Explique cómo sintetizaría los siguientes alcoholes primarios mediante la adición de un reactivo de Grignard adecuado a un formaldehído.

**Consejo** para resolver problemas

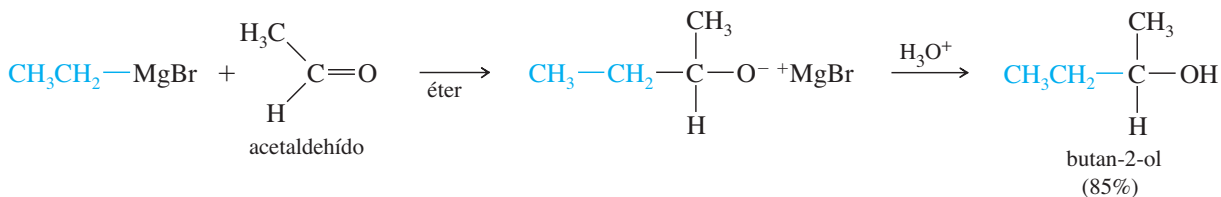
Observe el uso de $\xrightarrow[\text{(2)}]{\text{(1)}}$ para indicar reacciones separadas con una flecha de reacción.

10-9B Adición a aldehídos: formación de alcoholes secundarios

Los reactivos de Grignard se adicionan a los aldehídos para generar, después de la protonación, alcoholes secundarios.



Los dos grupos alquilo del alcohol secundario son el grupo alquilo del reactivo de Grignard y el grupo alquilo que estaba unido al grupo carbonilo del aldehído.

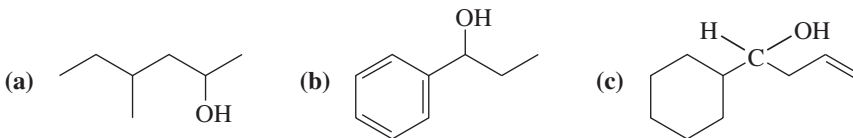


Consejo

**para resolver
problemas**

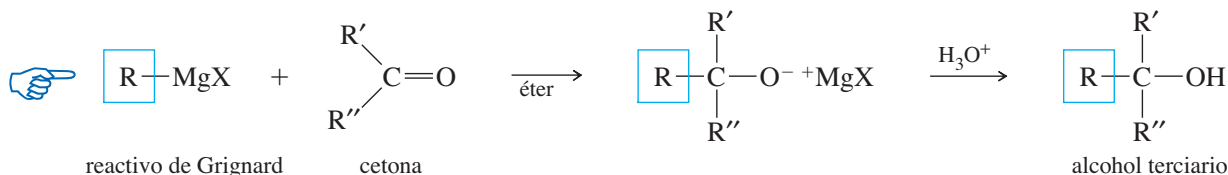
PROBLEMA 10-14

Muestre dos formas en las que podría sintetizar cada uno de los siguientes alcoholes secundarios, adicionando un reactivo de Grignard adecuado a un aldehído.

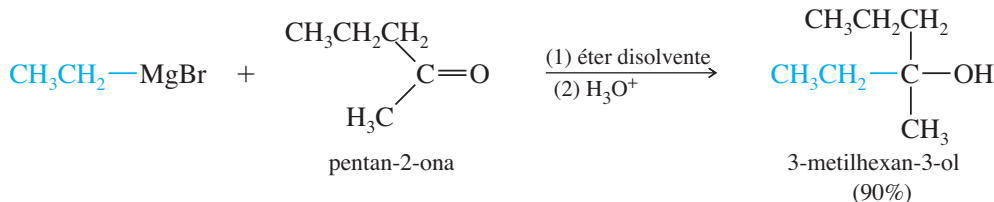


10-9C Adición a cetonas: formación de alcoholes terciarios

Una cetona tiene dos grupos alquilo enlazados a su átomo de carbono carbonílico. La adición de un reactivo de Grignard, seguida de una protonación, genera un alcohol terciario, con tres grupos alquilo enlazados al átomo de carbono carbinol.

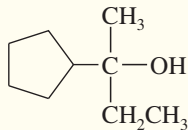


Dos de los grupos alquilo son los dos que originalmente estaban enlazados al grupo carbonilo de la cetona. El tercer grupo alquilo proviene del reactivo de Grignard.



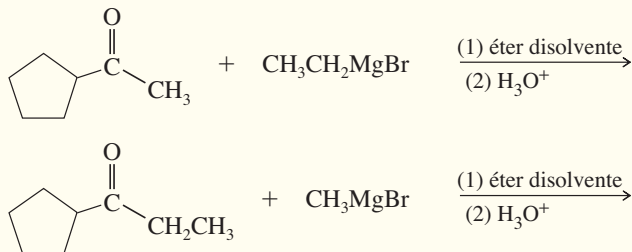
PROBLEMA RESUELTO 10-2

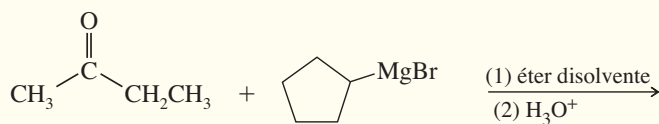
Muestre cómo sintetizaría el siguiente alcohol, a partir de compuestos que contengan no más de cinco átomos de carbono.



SOLUCIÓN

Éste es un alcohol terciario; cualquiera de los tres grupos alquilo podrían adicionarse en forma de un reactivo de Grignard. Podemos proponer tres combinaciones de reactivos de Grignard con cetonas:





Quizá cualquiera de estas tres síntesis funcionaría, pero sólo la tercera comienza con fragmentos que contienen no más de cinco átomos de carbono. Las otras dos síntesis necesitarían más pasos para generar las cetonas a partir de compuestos que contengan no más de cinco átomos de carbono.

PROBLEMA 10-15

Muestre cómo sintetizaría cada alcohol terciario mediante la adición de un reactivo de Grignard adecuado a una cetona.

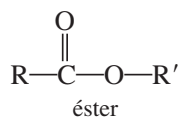
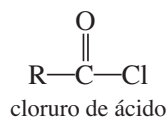
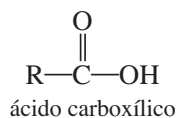
- (a) 3-fenilhexan-3-ol (3 rutas) (b) Ph_3COH
 (c) 1-etilciclopentanol (d) 2-ciclopentilpentan-2-ol

Consejo para resolver problemas

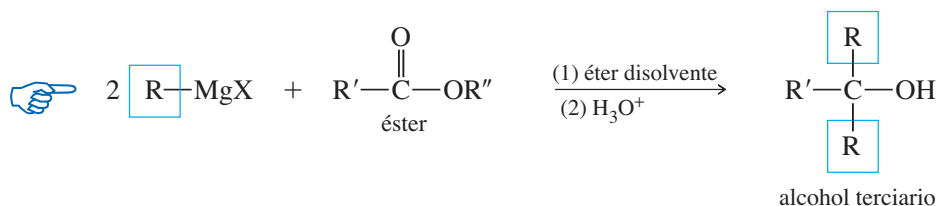
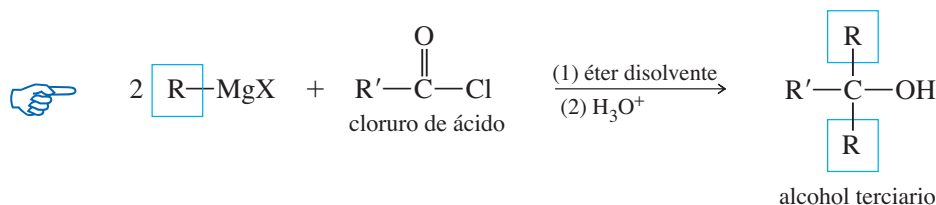
Un alcohol terciario tiene tres grupos en el átomo de carbono carbinol. Considere tres posibles reacciones (como en el problema resuelto 10-2), con cada uno de estos grupos adicionados como el reactivo de Grignard.

10-9D Adición a cloruros de ácido y ésteres

Los **cloruros de ácido** y los **ésteres** son derivados de los ácidos carboxílicos. En tales **derivados de ácidos**, el grupo —OH de un ácido carboxílico es sustituido por otros grupos que atraen densidad electrónica. En los cloruros de ácido, el grupo hidroxilo del ácido es reemplazado por un átomo de cloro. En los ésteres, el grupo hidroxilo es sustituido por un grupo alcoxilo (—O—R).

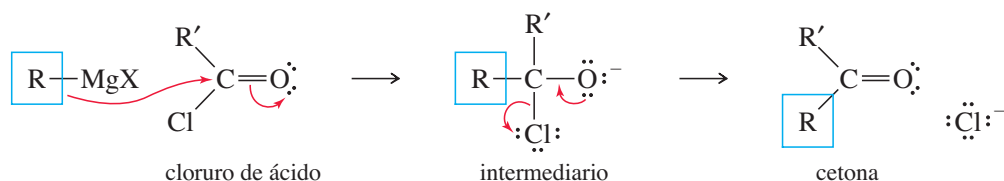


Los cloruros de ácido y los ésteres reaccionan con dos equivalentes de los reactivos de Grignard para generar (después de la protonación) alcoholes terciarios.

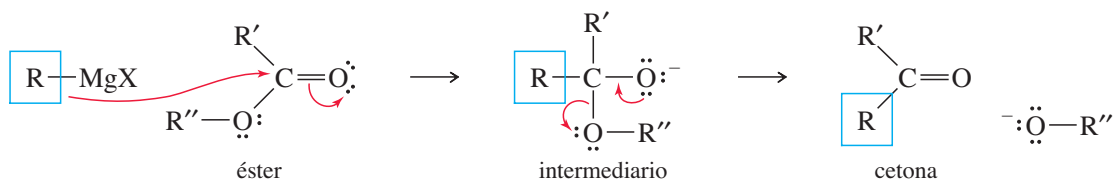


La adición del primer equivalente del reactivo de Grignard produce un intermediario inestable que expulsa al ion cloruro (en el cloruro de ácido) o al ion alcóxido (en el éster), para generar una cetona. El ion alcóxido es un grupo saliente adecuado en esta reacción, ya que su salida estabiliza al intermediario con carga negativa en un paso rápido muy exotérmico.

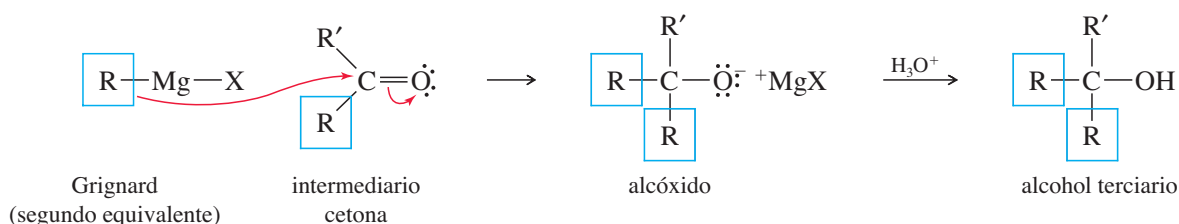
Ataque a un cloruro de ácido



Ataque a un éster



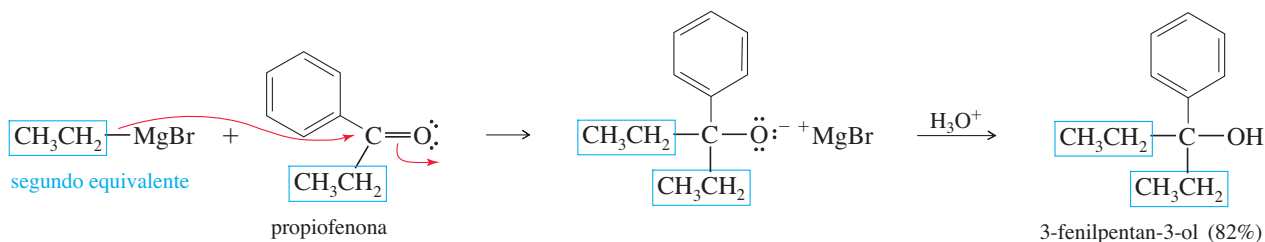
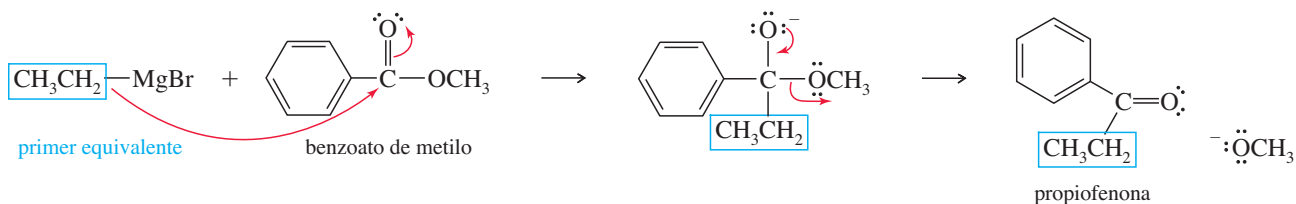
La cetona reacciona con un segundo equivalente del reactivo de Grignard, formando la sal de magnesio del alcóxido terciario. La protonación genera un alcohol terciario, con uno de sus grupos alquilo derivado del cloruro de ácido o el éster, y los otros dos derivados del reactivo de Grignard.



Consejo para resolver problemas

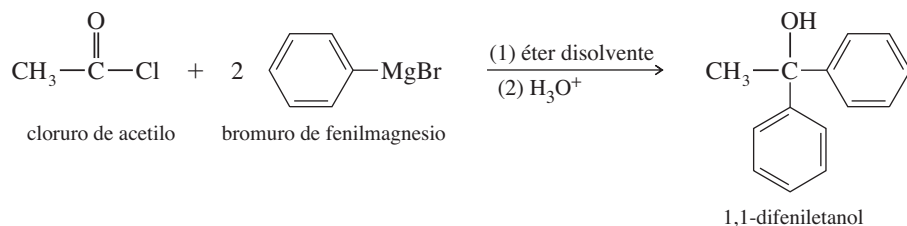
Cuando prepare un alcohol terciario con dos grupos alquilo idénticos, considere utilizar un cloruro de ácido o un éster.

Consideremos un ejemplo utilizando un éster. Cuando al benzoato de metilo se le adiciona un exceso de bromuro de etilmagnesio, el primer equivalente se adiciona y el metóxido es expulsado, por lo que se genera propiofenona. La adición de un segundo equivalente, seguido de una protonación, forma un alcohol terciario: 3-fenilpentan-3-ol.



PROBLEMA 10-16

Proponga un mecanismo para la reacción de cloruro de acetilo con bromuro de fenilmagnesio para formar 1,1-difeniletanol.

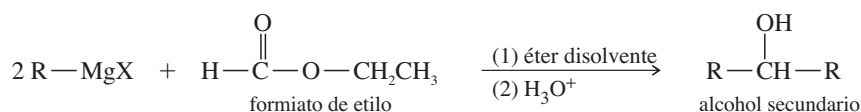
**PROBLEMA 10-17**

Explique cómo adicionaría reactivos de Grignard a cloruros de ácido o ésteres para sintetizar los siguientes alcoholes.

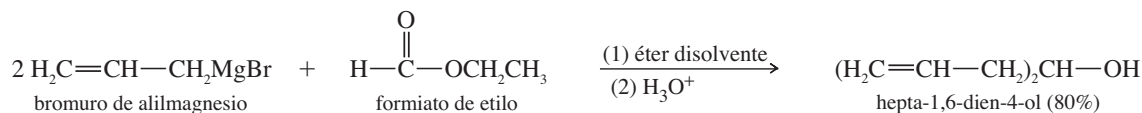
- (a) $\text{Ph}_3\text{C—OH}$ (b) 3-etil-2-metilpentan-3-ol
(c) dicitclohexilfenilmetanol

PROBLEMA 10-18

Un éster de formiato, como el formiato de etilo, reacciona con un exceso de un reactivo de Grignard para formar (después de la protonación) alcoholes secundarios con dos grupos alquilo idénticos.



- (a) Proponga un mecanismo que muestre cómo la reacción del formiato de etilo con un exceso de bromuro de alilmagnesio produce, después de la protonación, hepta-1,6-dien-4-ol.



- (b) Muestre cómo utilizaría las reacciones de los reactivos de Grignard con el formiato de etilo para sintetizar los siguientes alcoholes secundarios.

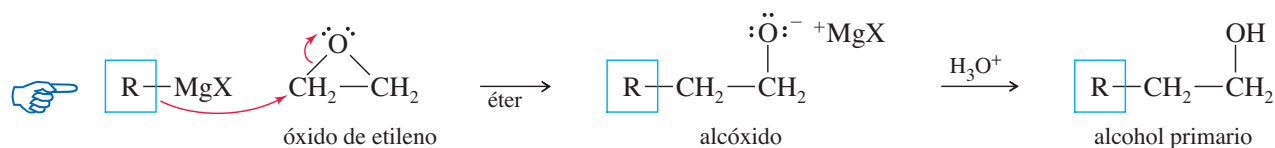
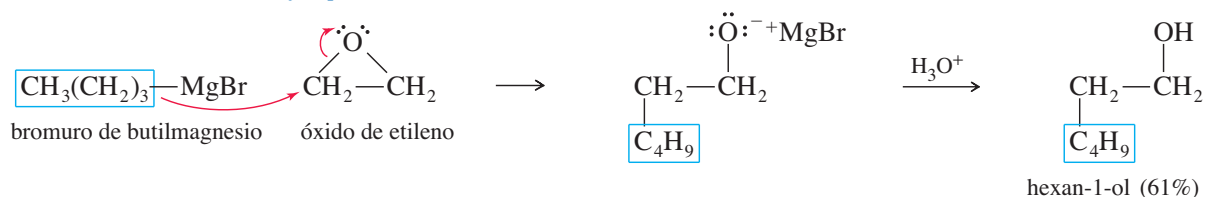
- (i) pentan-3-ol (ii) difenilmetanol (iii) *trans, trans*-nona-2,7-dien-5-ol

Consejo para resolver problemas

Al preparar un alcohol secundario con grupos alquilo idénticos, considere utilizar un éster de formiato.

10-9E Adición a un óxido de etileno

Los reactivos de Grignard por lo general no reaccionan con éteres, pero los **epóxidos** son éteres muy reactivos debido a su tensión de anillo. El óxido de etileno reacciona con reactivos de Grignard para formar, después de la protonación, alcoholes primarios con dos átomos de carbono adicionales. Observe que el ataque nucleofílico del reactivo de Grignard abre el anillo y libera la tensión de éste.

*Ejemplo*

Consejo para resolver problemas

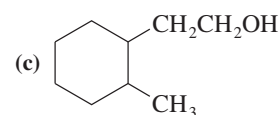
La reacción de un reactivo de Grignard con un epóxido es la única reacción de Grignard en la que hemos visto que el nuevo grupo OH NO está en el mismo átomo de carbono en donde el Grignard formó un nuevo enlace. En este caso, el nuevo grupo OH aparece en el segundo átomo de carbono a partir del nuevo enlace.

PROBLEMA 10-19

Muestre cómo sintetizaría los siguientes alcoholes, adicionando reactivos de Grignard al óxido de etileno.

(a) 2-feniletanol

(b) 4-metilpentan-1-ol

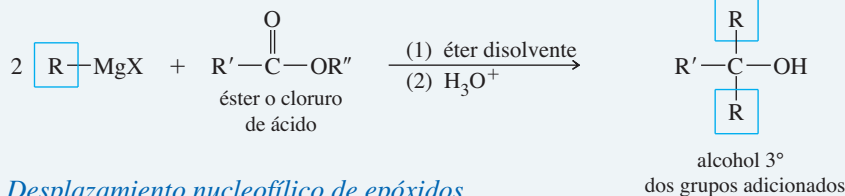
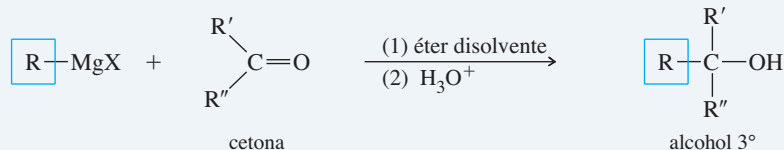
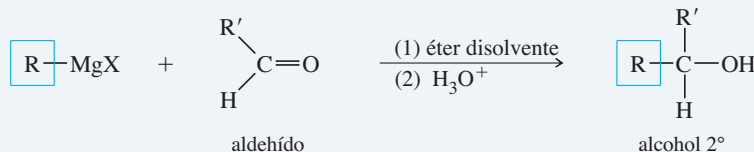
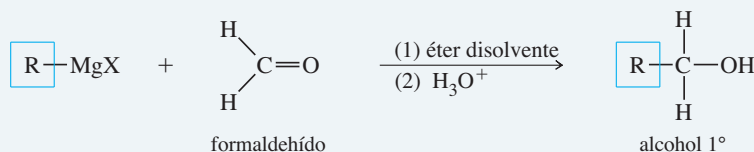
**PROBLEMA 10-20**

En la sección 9-7B vimos cómo se adicionan los iones acetiluro a los grupos carbonilo, casi de la misma forma como lo hacen los reactivos de Grignard y los organolitio. Los iones acetiluro también se adicionan al óxido de etileno de forma muy similar a como lo hacen los reactivos de Grignard y los organolitio. Prediga los productos obtenidos al adicionar los siguientes iones acetiluro al óxido de etileno, seguido de un tratamiento con ácido diluido.

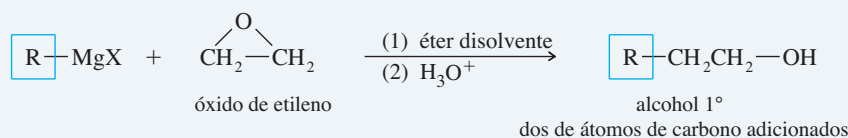
(a) $\text{HC}\equiv\text{C}^-$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}^-$ **RESUMEN**

Reacciones de Grignard

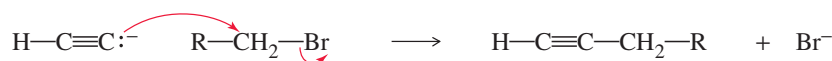
1. Adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos



2. Desplazamiento nucleofílico de epóxidos

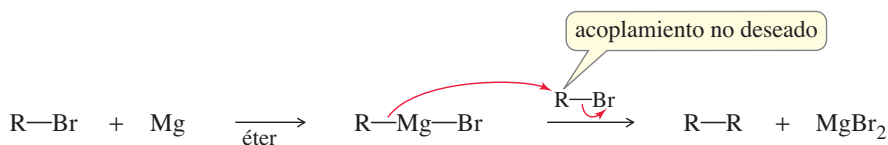
**PROBLEMA 10-21**

De la sección 9-7 recuerde cómo los iones acetiluro son alquilados mediante el desplazamiento de haluros de alquilo no impedidos.

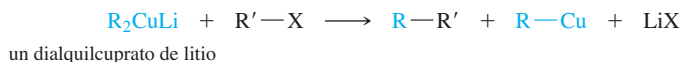


Al igual que los iones acetiluro, los reactivos de Grignard y los organolitio son bases y nucleófilos fuertes. Por fortuna, éstos no desplazan haluros tan fácilmente como lo hacen los iones acetiluro. Si des-

plazaran haluros de alquilo, sería imposible formar los reactivos a partir de los haluros de alquilo, ya que siempre que se formara una molécula de reactivo, ésta reaccionaría con una molécula de la materia prima de haluro. Todo lo que se formaría, sería un producto de acoplamiento. De hecho, un acoplamiento es una reacción secundaria que perjudica el rendimiento de muchas reacciones de Grignard.



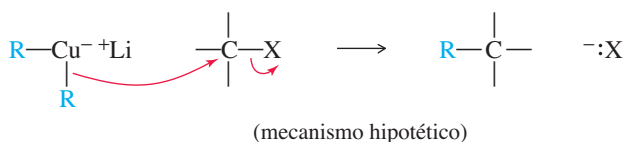
Si *queremos* que dos grupos se acoplen de manera eficiente, podemos lograrlo utilizando un reactivo organocúprico, un **dialquilcuprato de litio**, para que se acople con un haluro de alquilo.



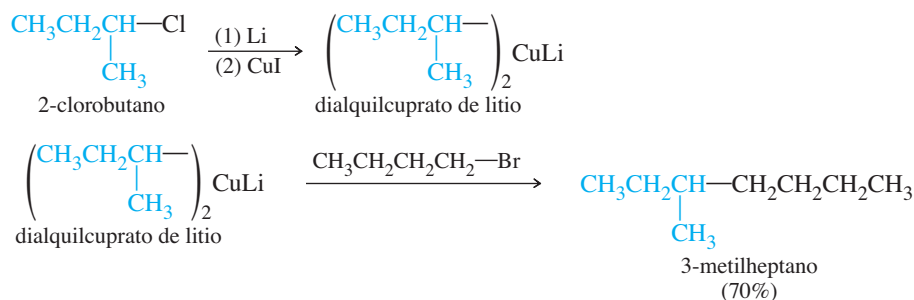
El dialquilcuprato de litio (también llamado *reactivo de Gilman*) se forma por la reacción de dos equivalentes del reactivo organolitio correspondiente (sección 10-8B) con óxido cuproso:



El acoplamiento ocurre como si un carbanión ($R:^-$) estuviera presente y éste atacara al haluro de alquilo para desplazar al ion haluro. Sin embargo, éste no es necesariamente el mecanismo real.



Ejemplo



Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de haluros de alquilo, haluros de vinilo y haluros de arilo que contengan no más de seis átomos de carbono.

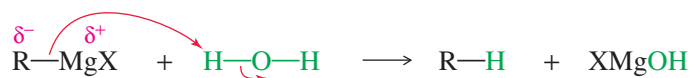
- (a) *n*-octano (b) vinilciclohexano
(c) *n*-butilciclohexano (d) *trans*-oct-3-eno

10-10

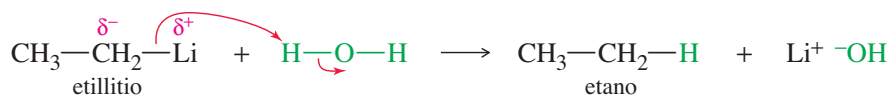
Reacciones secundarias de los reactivos organometálicos: reducción de haluros de alquilo

10-10A Reacciones con compuestos ácidos

Los reactivos de Grignard y los organolitio reaccionan vigorosa e irreversiblemente con el agua. Por lo tanto, todos los reactivos y disolventes que se utilizan en estas reacciones deben estar secos.



Por ejemplo, considere la reacción de etillitio con agua:

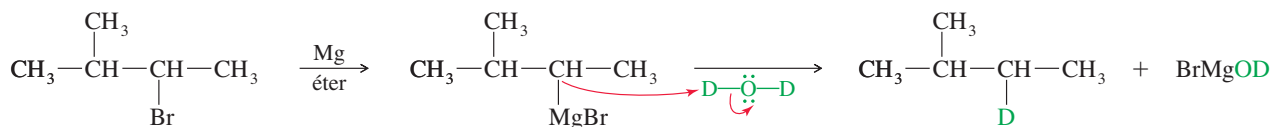


Los productos se favorecen mucho en esta reacción. El etano es un ácido *muy* débil (K_a de aproximadamente 10^{-50}), por lo que no es probable una reacción inversa (abstracción de un protón del etano realizada por el hidróxido de litio). Cuando se adiciona etillitio al agua, el etano burbujea de inmediato hacia la superficie.

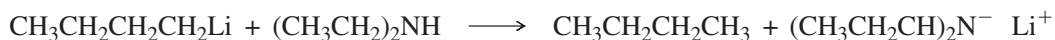
¿Por qué querríamos adicionar un reactivo organometálico al agua? Éste es un método para reducir un haluro de alquilo para formar un alcano:



La reacción completa es una *reducción*, ya que se reemplaza al átomo de halógeno electronegativo con un átomo de hidrógeno. En particular, esta reacción proporciona un medio para “marcar” un compuesto con deuterio (^2H , un isótopo pesado del hidrógeno) en cualquier posición donde haya un halógeno presente.

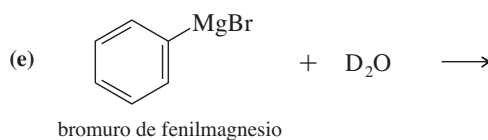
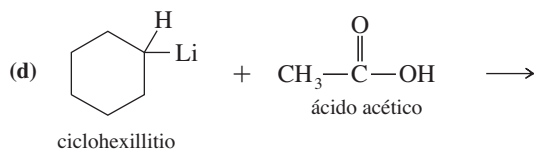
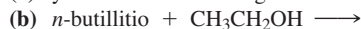
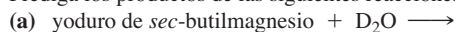


Además de los grupos O—H, los protones de grupos N—H y S—H y el átomo de hidrógeno de un alquino terminal, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, son suficientemente ácidos para protonar reactivos de Grignard y organolitio. A menos que queramos protonar el reactivo, los compuestos con estos grupos se consideran incompatibles con los reactivos de Grignard y organolitio.



PROBLEMA 10-22

Prediga los productos de las siguientes reacciones.



10-10B Reacciones con electrófilos de enlaces múltiples

Los reactivos de Grignard son útiles porque se adicionan a los enlaces dobles electrofílicos de los grupos carbonilo. Sin embargo, debemos asegurarnos de que el *único* enlace doble electrofílico de la disolución sea al que queremos que ataque el reactivo. No deben haber enlaces dobles (o triples) electrofílicos en el disolvente o en el reactivo de Grignard mismo, o también serán atacados. Es probable que sea atacado cualquier enlace múltiple que involucre un elemento muy electronegativo, incluidos los enlaces $C=O$, $S=O$, $C=N$, $N=O$ y $C\equiv N$.

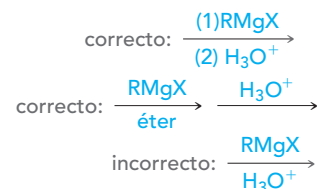
En capítulos posteriores veremos métodos para *proteger* a los grupos susceptibles y evitar que el reactivo los ataque. Por el momento sólo recuerde que los siguientes grupos reaccionan con reactivos de Grignard y organolitio; evite compuestos que contengan estos grupos, excepto el grupo carbonilo que genera la reacción deseada.

Protonan el reactivo de Grignard o el organolitio: $O-H$, $N-H$, $S-H$, $C\equiv C-H$

Son atacados por el reactivo de Grignard o el organolitio: $C=O$, $C=N$, $C\equiv N$, $S=O$, $N=O$

Consejo para resolver problemas

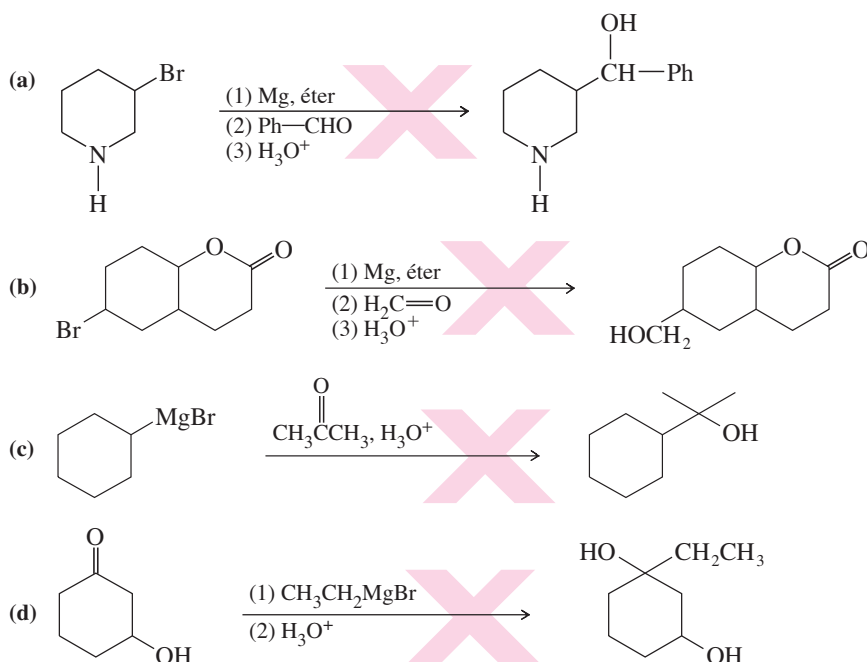
Los reactivos de Grignard son incompatibles con agua o ácidos. Los ácidos diluidos se utilizan en *un segundo paso* para hidrolizar al alcóxido de magnesio.



(El ejemplo incorrecto implica el uso de un reactivo Grignard en ácido acuoso).

PROBLEMA 10-23

Señale los errores en las siguientes síntesis incorrectas de Grignard.



Los reactivos de Grignard transforman compuestos carbonílicos en alcoholes, mediante la adición de grupos alquilo. Los **reactivos hidruro** adicionan un ion hidruro (H^-), reduciendo el grupo carbonilo en un ion alcóxido sin átomos de carbono adicionales. La protonación posterior genera el alcohol. Convertir una cetona o un aldehído en un alcohol involucra la adición de dos átomos de hidrógeno en el enlace doble $C=O$: una reducción. El mecanismo 10-2 representa esta reducción.

Los dos reactivos hidruro más útiles, el borohidruro de sodio ($NaBH_4$) y el hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), reducen grupos carbonilo con excelentes rendimientos. Estos reactivos se conocen como *hidruros complejos*, porque no tienen una estructura simple de hidruro, como el Na^+H^- o Li^+H^- . En su lugar, sus átomos de hidrógeno, que tienen cargas parciales negati-

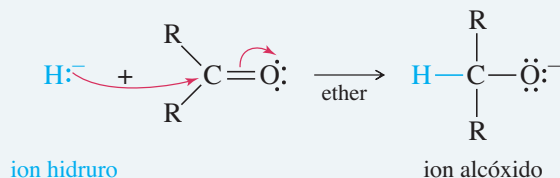
10-11

Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes 1° y 2°

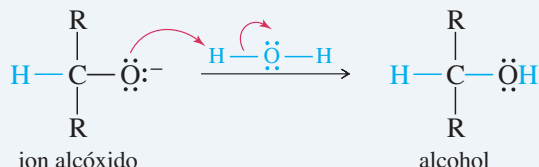
MECANISMO 10-2 Reducción de un grupo carbonilo mediante un hidruro

El borohidruro de sodio y el hidruro de litio y aluminio reducen cetonas y aldehídos para formar alcoholes.

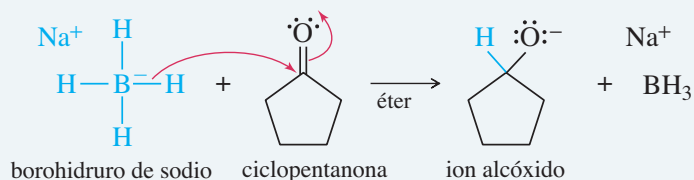
Reacción 1: el ataque nucleofílico del ion hidruro forma un ion alcóxido.



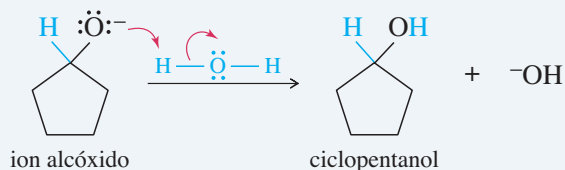
Reacción 2: una vez que la primera reacción se completa, se adiciona agua o ácido diluido para protonar el alcóxido.

**EJEMPLO:** reducción de ciclopentanona en ciclopentanol mediante un hidruro.

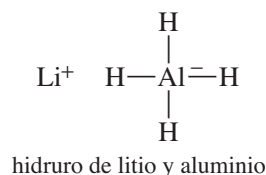
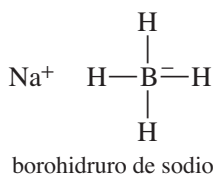
Reacción 1: el ataque nucleofílico del ion hidruro forma un ion alcóxido.



Reacción 2: una vez que la primera reacción se completa, se adiciona agua o ácido diluido para protonar el alcóxido.



vas, están enlazados de forma covalente a átomos de boro y aluminio. Esta disposición hace que el hidruro sea un mejor nucleófilo y reduce su basicidad.

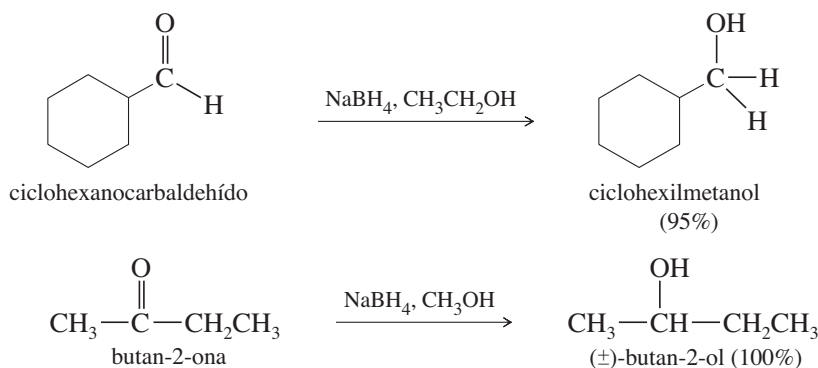


El aluminio es menos electronegativo que el boro, por lo que una mayor parte de la carga negativa del AlH_4^- recae sobre los átomos de hidrógeno. Por lo tanto, el hidruro de litio y aluminio (LAH) es un agente reductor mucho más fuerte, y es más difícil trabajar con él que con el borohidruro de sodio. El LAH reacciona explosivamente con agua y alcoholes, liberando

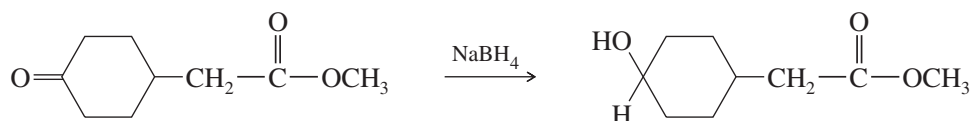
hidrógeno gaseoso y en ocasiones produciendo incendios. El borohidruro de sodio reacciona lentamente con alcoholes y con agua, siempre y cuando el pH sea elevado (básico). El borohidruro de sodio es un agente reductor conveniente y muy selectivo.

10-11A Usos del borohidruro de sodio

El borohidruro de sodio (NaBH_4) reduce aldehídos a alcoholes primarios, y cetonas a alcoholes secundarios. Las reacciones ocurren en una gran variedad de disolventes, incluidos los alcoholes, éteres y agua. Los rendimientos son en general excelentes.

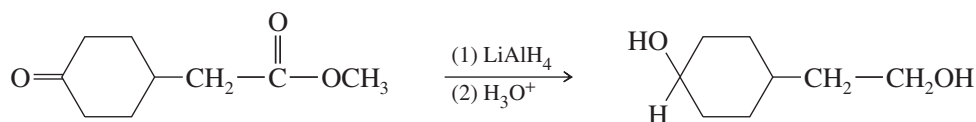


El borohidruro de sodio es selectivo; en general no reacciona con grupos carbonilo que son menos reactivos que las cetonas y aldehídos. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos y ésteres no reaccionan frente a una reducción con borohidruro. Entonces, el borohidruro de sodio puede reducir una cetona o un aldehído en presencia de un ácido o un éster.

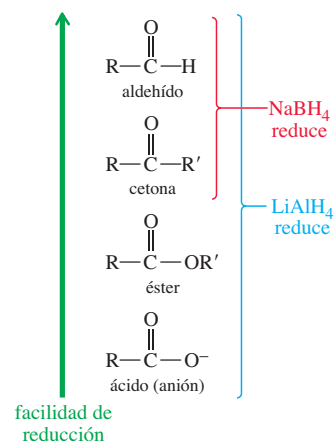


10-11B Usos del hidruro de litio y aluminio

El hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4 , abreviado LAH) es un reactivo mucho más fuerte que el borohidruro de sodio. El LAH fácilmente reduce cetonas y aldehídos, y también los grupos carbonilo menos reactivos, tales como: ácidos, ésteres y otros derivados de ácidos (vea el capítulo 21). El LAH reduce cetonas a alcoholes secundarios y reduce aldehídos, ácidos y ésteres a alcoholes primarios. La sal de litio del ion alcóxido se forma al principio, luego la adición (¡cuidadosa!) de ácido diluido protona el alcóxido. Por ejemplo, el LAH reduce los dos grupos funcionales del ceto-éster del ejemplo anterior.



En resumen, el borohidruro de sodio es el mejor reactivo para la reducción de una cetona o aldehído simples. Al utilizar NaBH_4 podemos reducir una cetona o un aldehído en presencia de un ácido o un éster, pero no tenemos un método (hasta ahora) para reducir un ácido o un éster en presencia de una cetona o un aldehído. Los ácidos o ésteres inactivos requieren el uso de LiAlH_4 , y este reactivo también reduce la cetona o el aldehído.



Consejo para resolver problemas

El LAH y el agua son incompatibles. El agua se adiciona en un segundo paso de hidrólisis. Una explosión e incendio serían el resultado del proceso indicado por $\xrightarrow[\text{H}_3\text{O}^+]{\text{LiAlH}_4}$.

RESUMEN

Reacciones de LiAlH_4 y NaBH_4

		NaBH_4	LiAlH_4
aldehído	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
cetona	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{R}'$	$\text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{R}'$
alqueno	>C=C<	no hay reacción	no hay reacción
anión de un ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$ anión en una base	no hay reacción	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$
éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}'$	no hay reacción	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{OH}$

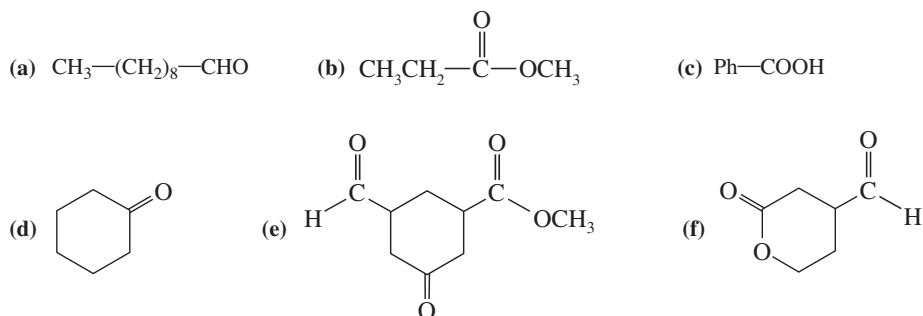
Nota: los productos mostrados son los productos finales, después de la hidrólisis del alcóxido.

Consejo para resolver problemas

Al preparar un alcohol primario o secundario, puede considerar la adición de un grupo alquilo (como un reactivo de Grignard) o la adición de un hidrógeno (mediante la reducción de una cetona o aldehído).

PROBLEMA 10-24

Prediga los productos que esperaría de la reacción de NaBH_4 con los siguientes compuestos.

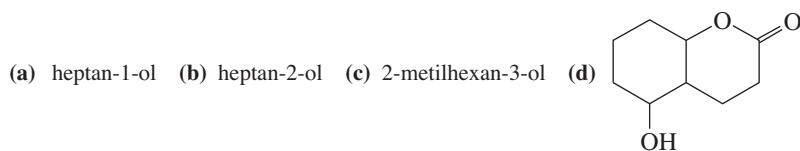


PROBLEMA 10-25

Repita el problema 10-24 utilizando LiAlH_4 como reactivo (seguido por la hidrólisis).

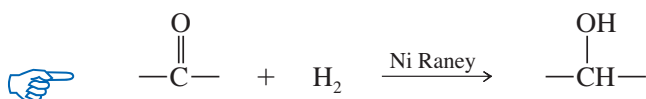
PROBLEMA 10-26

Muestre cómo sintetizaría los siguientes alcoholes mediante la reducción de los compuestos carbonilo adecuados.

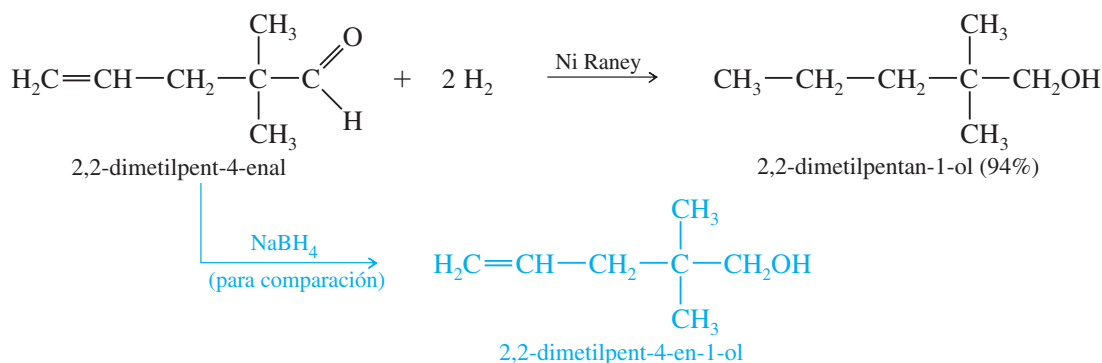


10-11C Hidrogenación catalítica de cetonas y aldehídos

La reducción de una cetona o un aldehído a un alcohol involucra la adición de dos átomos de hidrógeno al enlace C=O. Esta adición puede lograrse mediante la hidrogenación catalítica, con níquel Raney como el catalizador.



El **níquel Raney** es una forma de níquel finamente dividido que contiene hidrógeno, el cual se prepara tratando una aleación de níquel y aluminio con una disolución fuerte de hidróxido de sodio. El aluminio de la aleación reacciona para formar hidrógeno, y deja un polvo de níquel finamente dividido saturado con hidrógeno. El níquel Raney es un catalizador efectivo para la hidrogenación de cetonas y aldehídos, y formar alcoholes. Sin embargo, los enlaces dobles carbono-carbono también se reducen en estas condiciones, por lo que cualquier enlace doble de alqueno en la materia prima también será reducido. En la mayoría de los casos, el borohidruro de sodio es más conveniente para reducir cetonas y aldehídos simples.

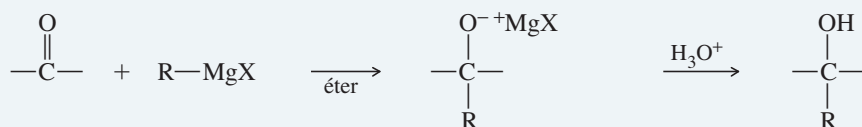


RESUMEN

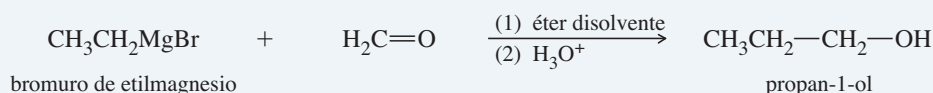
Síntesis de alcoholes mediante adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo

(En la sección 10-7 resumimos las síntesis de alcoholes a partir de alquenos y haluros de alquilo).

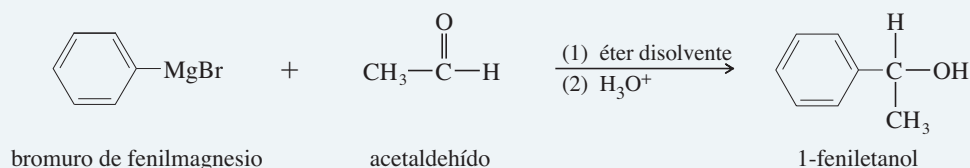
1. Adición de un reactivo de Grignard u organolitio (sección 10-9)



a. La adición a un formaldehído genera un alcohol primario

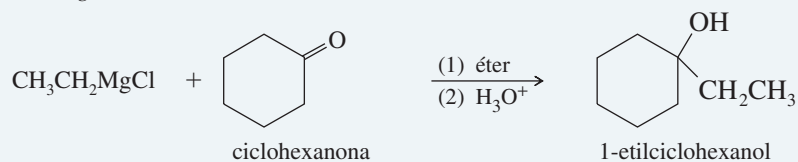


b. La adición a un aldehído genera un alcohol secundario

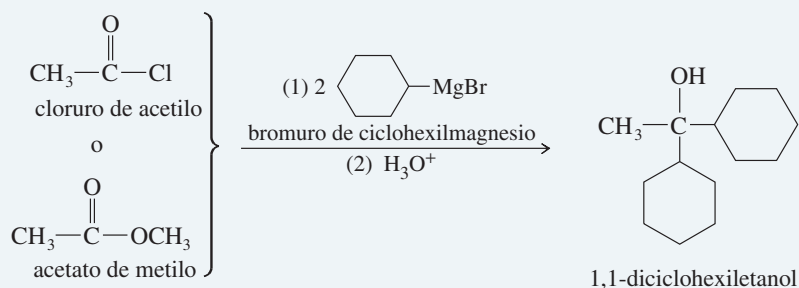


(Continúa)

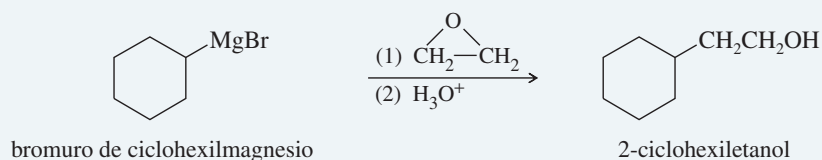
c. La adición a una cetona genera un alcohol terciario



d. La adición a un haluro de ácido o a un éster genera un alcohol terciario



e. La adición a un óxido de etileno produce un alcohol primario



2. Reducción de compuestos carbonílicos (sección 10-11)

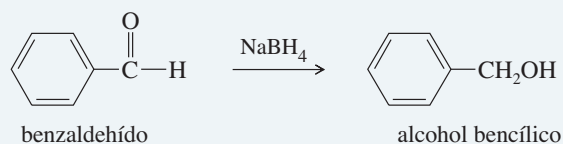
a. Hidrogenación catalítica de aldehídos y cetonas



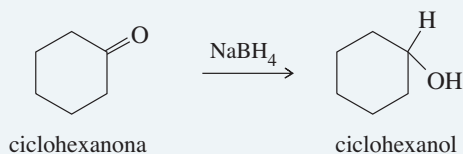
Por lo general este método no es tan selectivo o tan efectivo como el uso de reactivos hidruro.

b. Uso de reactivos hidruro

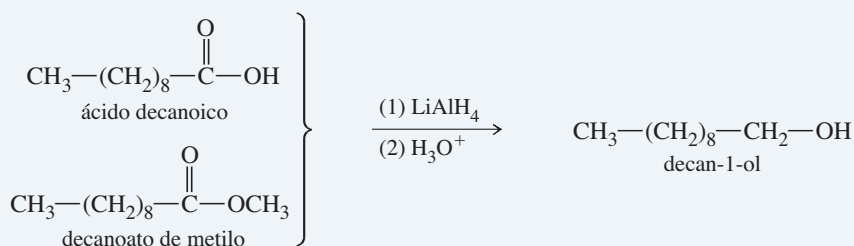
(1) La reducción de un aldehído genera un alcohol primario



(2) La reducción de una cetona forma un alcohol secundario



(3) La reducción de un ácido o éster genera un alcohol primario



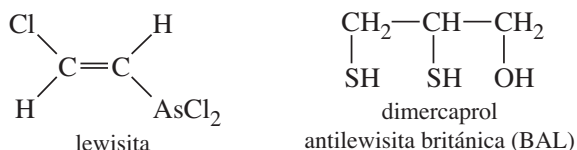
Los **tioles** son análogos sulfurados de los alcoholes, con un grupo —SH en lugar del grupo alcohol —OH . El oxígeno y el azufre están en la misma columna de la tabla periódica (grupo VIA), con el oxígeno en la segunda fila y el azufre en la tercera. Los nombres IUPAC para los tioles se derivan de los nombres alcanos, utilizando el sufijo *-tiol*. Los tioles también son llamados **mercaptanos** (“capturan mercurio”), debido a que forman derivados estables de metales pesados. Los nombres comunes se forman como los de los alcoholes, utilizando el nombre del grupo alquilo con la palabra *mercaptano*. El grupo —SH mismo se conoce como grupo *mercapto*.

10-12

Tioles (mercaptanos)

	CH_3-SH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2-\text{SH}$	$\text{HS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$
nombre IUPAC:	metanotiol	butano-1-tiol	but-2-eno-1-tiol	2-mercaptoetanol
nombre común:	metil mercaptano	n-butil mercaptano		

La capacidad de los tioles de formar complejos de metales pesados ha resultado útil para preparar antídotos contra el envenenamiento por metales pesados. Por ejemplo, en la Segunda Guerra Mundial, a los aliados les preocupaba que los alemanes utilizaran lewisita, un compuesto volátil de arsénico, como arma química. Los tioles forman complejos con el arsénico, y científicos británicos desarrollaron el dimercaprol (2,3-dimercaptopropan-1-ol) como un antídoto efectivo. Los aliados llamaron a este compuesto “antilewisita británica” (BAL), un nombre que aún se utiliza. El dimercaprol es útil contra una gran variedad de metales pesados, incluido el arsénico, mercurio y oro.



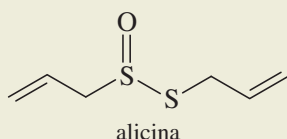
El olor de los tioles es su característica más notoria. El olor de los **zorrillos** está compuesto principalmente por 3-metilbutano-1-tiol y but-2-eno-1-tiol, con pequeñas cantidades de otros tioles. El etanotiol se adiciona al gas natural (metano inodoro) para darle el olor a “gas” y poder detectar fugas.

Aunque el oxígeno es más electronegativo que el azufre, los tioles son más ácidos que los alcoholes. Su mayor acidez es el resultado de dos efectos: primero, los enlaces S—H generalmente son más débiles que los enlaces O—H , lo que hace que los enlaces S—H sean más

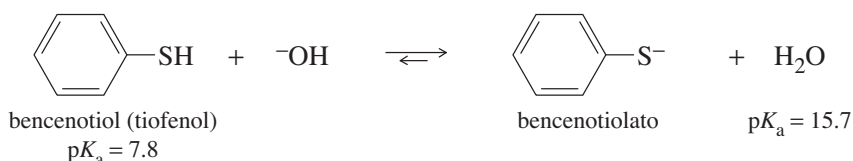
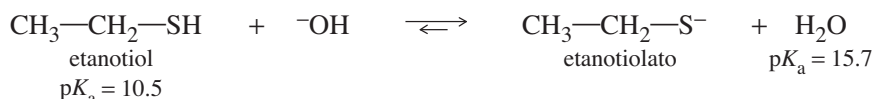


Uso ofensivo de los tioles. Los zorrillos rocían tioles para protegerse de la gente, perros y otros animales.

A lo largo de la historia, el ajo ha servido como remedio de diversas enfermedades. Las películas a menudo describen su poder para repeler a los hombres lobo y vampiros. El olor característico del ajo se deriva de muchos compuestos de azufre que contiene. Uno de sus constituyentes principales es la alicina, un compuesto con propiedades antibacteriales.



fáciles de romper. Segundo, el **ion tiolato** ($R-S^-$) tiene su carga negativa en el azufre, lo que permite que la carga esté deslocalizada sobre una región más amplia que la carga negativa de un ion alcóxido, restringida a un átomo de oxígeno más pequeño. Los iones tiolato se forman con facilidad, tratando el tior con hidróxido de sodio acuoso.



Para comparar



PROBLEMA 10-27

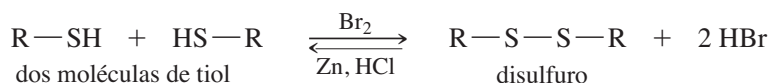
Clasifique los siguientes compuestos en orden decreciente de acidez



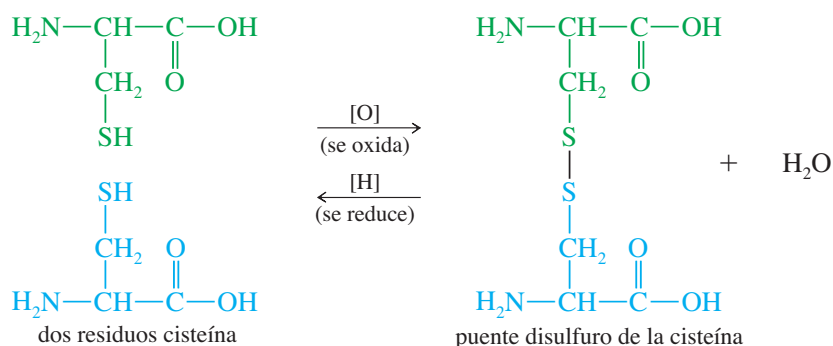
Los tioles pueden prepararse por medio de reacciones S_N2 del hidrosulfuro de sodio con haluros de alquilo no impedidos. El producto tior aún es nucleofílico, por lo que se utiliza un gran exceso de hidrosulfuro para evitar que el producto experimente una segunda alquilación para formar un sulfuro ($R-S-R$).



A diferencia de los alcoholes, los tioles se oxidan fácilmente para generar un dímero llamado **disulfuro**. La reacción inversa, la reducción del disulfuro en el tior, ocurre bajo condiciones reductoras. La formación y ruptura de enlaces disulfuro es un aspecto importante de la química de las proteínas (capítulo 24), donde los “puentes” disulfuro entre residuos cisteína de los aminoácidos mantienen la cadena proteínica en su conformación activa.



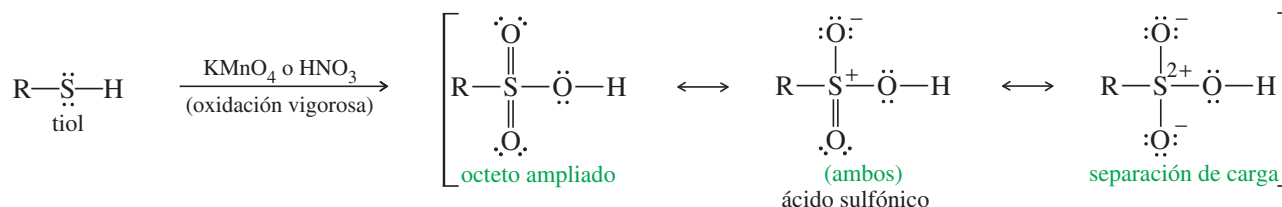
Ejemplo



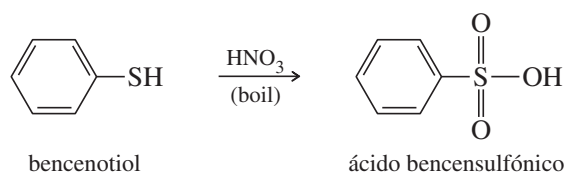
Se puede lograr que una proteína soporte temperaturas más elevadas si se introducen enlaces disulfuro adicionales. Por ejemplo, los detergentes de ropa con frecuencia contienen enzimas para eliminar proteínas y manchas de sangre. Al reemplazar con cisteína los residuos de aminoácidos estratégicamente posicionados, el resultado es una enzima modificada que permanece en su conformación activa en agua caliente.

En la sección 24-8C aparecen más ejemplos de puentes de disulfuro.

Así como una oxidación moderada transforma tioles en disulfuros, una oxidación vigorosa los transforma en **ácidos sulfónicos**. El KMnO_4 o el ácido nítrico (HNO_3), o incluso la lejía (NaClO), pueden utilizarse como oxidantes para esta reacción. Cualquier estructura de Lewis de un ácido sulfónico requiere ya sea una separación de cargas formales, o más de 8 electrones alrededor del azufre. El azufre tiene un octeto ampliado, como sucede en el SF_4 (10 electrones) y el SF_6 (12 electrones). Las tres formas de resonancia que mostramos aquí son las más utilizadas. En química orgánica se tiende a utilizar la forma con un octeto ampliado, y en la química inorgánica se tiende a utilizar las formas con separación de carga.

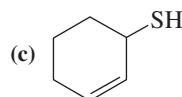
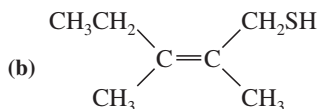
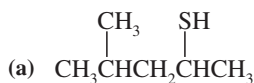


Ejemplo



PROBLEMA 10-28

Escriba los nombres IUPAC de los siguientes compuestos.



PROBLEMA 10-29

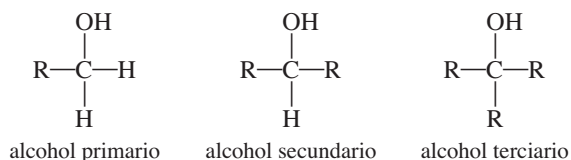
El rocío auténtico de los zorrillos se ha vuelto valioso para emplearlo en productos de enmascaramiento de aromas. Muestre cómo sintetizaría los dos componentes principales de esta secreción (3-metilbutano-1-tiol y but-2-eno-1-tiol), a partir de cualquiera de los butenos disponibles o a partir del buta-1,3-dieno.

El glutatión, un tripéptido que contiene un grupo tiol, sirve como agente reductor moderado para detoxificar peróxidos y mantener los residuos de cisteína de la hemoglobina en el estado reducido. El glutatión también puede detoxificar agentes alquilantes. Por ejemplo, el tiol del glutatión reacciona con yoduro de metilo por medio de una reacción $\text{S}_\text{N}2$, y vuelve inofensivo al yoduro de metilo, y evita que reaccione con otras moléculas del cuerpo.

ácido sulfónico Compuesto muy ácido de fórmula $\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$, formado por la oxidación vigorosa de un tiol. (p. 457)

alcohol Compuesto en el que un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo, $-\text{OH}$. (p. 421)

Los alcoholes se clasifican como **primarios**, **secundarios** o **terciarios** dependiendo de si el grupo hidroxilo está enlazado a un átomo de carbono primario, secundario o terciario. (p. 421)



alcohol de grano Etanol, alcohol etílico. El **alcohol absoluto** es 100 por ciento etanol. (p. 430)

alcohol de madera Metanol, alcohol metílico. (p. 429)

alcohol desinfectante propan-2-ol, alcohol isopropílico. (p. 430)

alcohol desnaturalizado Una forma de etanol que contiene impurezas tóxicas, que lo hacen inadecuado para ingerirlo. (p. 430)

aldehído Compuesto carbonílico con un grupo alquilo y un hidrógeno en el grupo carbonilo.

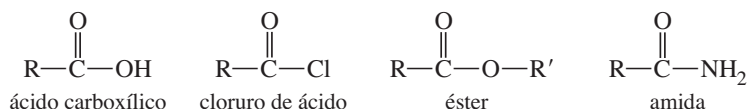
átomo de carbono carbinol En un alcohol, el átomo de carbono enlazado al grupo hidroxilo. (p. 421)

azeótropo Mezcla de dos o más líquidos que destilan a temperatura constante y generan un destilado de composición definida. Por ejemplo, una mezcla de 95 por ciento etanol y 5 por ciento agua tiene un punto de ebullición más bajo que el etanol puro o el agua pura. (p. 430)

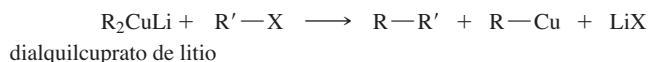
cetona Compuesto carbonílico con dos grupos alquilo enlazados al grupo carbonilo. (p. 439)

compuestos organometálicos (reactivos organometálicos) Compuestos que contienen átomos de un metal enlazados directamente a un carbono. (p. 436)

derivados de ácidos Compuestos que están relacionados con ácidos carboxílicos, pero tienen otros grupos que atraen densidad electrónica en lugar del grupo —OH del ácido. Tres ejemplos son los **cloruros de ácido**, **ésteres** y **amidas**. (p. 443)



dialquiltrato de litio (reactivo de Gilman) Reactivo organometálico utilizado para acoplarse con un haluro de alquilo. (p. 447)



diol Compuesto con dos grupos alcohol, —OH. (p. 425)

disulfuro Dímero oxidado de un tiol, R—S—S—R. (p. 456)

epóxidos (oxiranos) Compuestos que contienen oxígeno en un anillo de tres miembros. (p. 445)

fenol Compuesto con un grupo hidroxilo enlazado directamente a un anillo aromático. (p. 422)

formaldehído Tiene dos hidrógenos en el grupo carbonilo. (p. 439)

glicol Sinónimo de **diol**. El término *glicol* se aplica más comúnmente a los 1,2-dioles, también conocidos como **dioles vecinales**. (p. 425)

grupo hidroxil (grupo hidroxilo) El grupo —OH, como en un alcohol. (p. 424)

hidrofílico (“amigo del agua”). Atraído por el agua; soluble en ella. (p. 428)

hidrofóbico (“repele al agua”). Rechaza al agua; insoluble en ella. (p. 428)

ion alcóxido Anión (R— $\ddot{\text{O}}^-$) formado por la desprotonación de un alcohol. (p. 431)

ion tiolato (mercapturo) Anión R— $\ddot{\text{S}}^-$ formado por la desprotonación de un tiol. (p. 456)

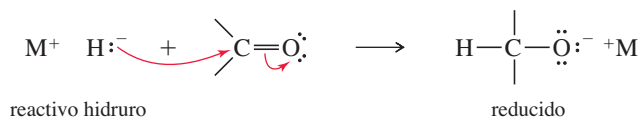
mercaptano (tiol) Análogo sulfurado de un alcohol, R—SH. (p. 455)

miscible Mutuamente soluble en cualquier proporción. (p. 428)

níquel Raney Aleación de níquel y aluminio finamente dividida, la cual ha sido tratada con NaOH para disolver la mayor cantidad de aluminio. Se utiliza como catalizador para la hidrogenación de cetonas y aldehídos en alcoholes. (p. 453)

reactivo de Grignard Haluro de alquilmagnesio escrito de la forma R—Mg—X. El reactivo real tiene una estructura más complicada, por lo general dímeros o trímeros complejos con diversas moléculas de éter. (p. 437)

reactivo hidruro Un compuesto de hidrógeno con un elemento menos electronegativo, por lo que el hidrógeno puede ser donado con su par de electrones a un compuesto orgánico. La transferencia del hidruro reduce el compuesto orgánico. Los reactivos hidruro incluyen hidruros simples como NaH y LiH, así como hidruros complejos como NaBH₄ y LiAlH₄. (p. 449)



reactivo organolitio Reactivo organometálico de la forma R—Li. (p. 438)

tiol (mercaptano) Análogo sulfuroso de un alcohol, R—SH. (p. 455)

zorrito Cuadrúpedo omnívoro digitígrado que sintetiza eficazmente los tioles. (p. 455)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 10

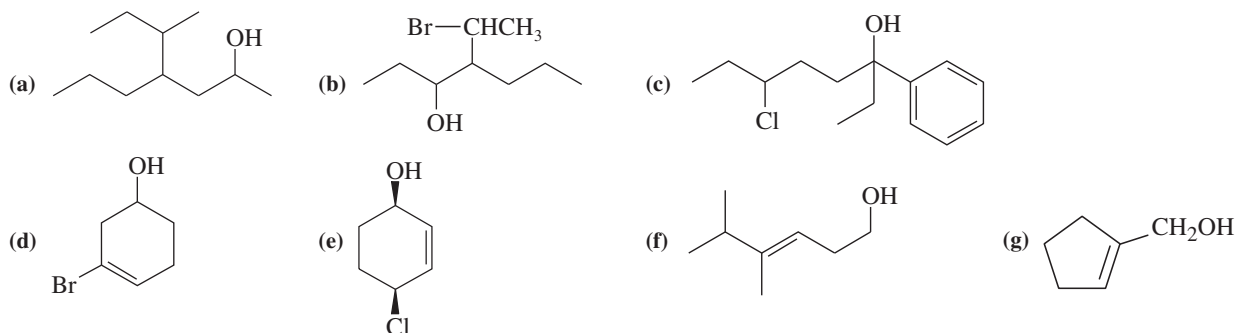
1. Dibujar y nombrar alcoholes, fenoles, dioles y tioles.
2. Predecir puntos de ebullición relativos, acidez y solubilidades de los alcoholes.
3. Mostrar cómo convertir alquenos, haluros de alquilo y compuestos carbonílicos en alcoholes.
4. Predecir los alcoholes producto a partir de la hidratación, hidrobioración e hidroxilación de alquenos.
5. Utilizar reactivos de Grignard y organolitio de manera eficaz para sintetizar alcoholes primarios, secundarios y terciarios con los esqueletos de carbono requeridos.
6. Proponer síntesis y los productos de oxidación de tioles simples.

Problemas de estudio

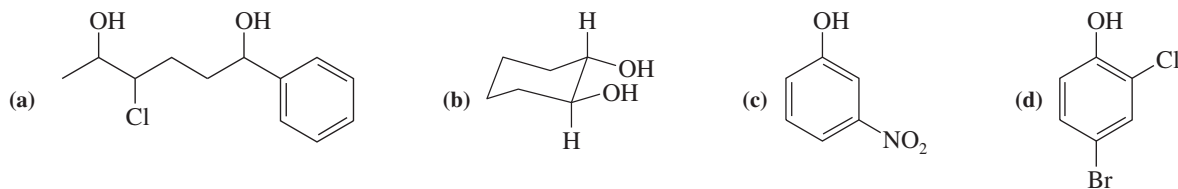
10-30 Defina brevemente cada término y mencione un ejemplo.

- | | | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| (a) alcohol primario | (b) alcohol secundario | (c) alcohol terciario |
| (d) fenol | (e) diol | (f) glicol |
| (g) ion alcóxido | (h) epóxido | (i) reactivo de Grignard |
| (j) reactivo organolitio | (k) cetona | (l) aldehído |
| (m) grupo hidroxilo | (n) cloruro de ácido | (o) éster |
| (p) reactivos hidruro | (q) tiol | (r) disulfuro |
| (s) alcohol de madera | (t) alcohol desinfectante | (u) alcohol de grano |

10-31 Dé un nombre sistemático (IUPAC) para cada alcohol. Clasifique cada uno como primario, secundario o terciario.



10-32 Dé nombres sistemáticos (IUPAC) para los siguientes dioles y fenoles.



10-33 Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos.

- | | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| (a) trifenilmetanol | (b) 4-(clorometil)heptan-3-ol | (c) 2-ciclohex-2-en-1-ol |
| (d) 3-ciclopentilhexan-3-ol | (e) <i>meso</i> -pentano-2,4-diol | (f) ciclopentenglicol |
| (g) 3-(yodometil)fenol | (h) (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-hexano-2,3-diol | (i) ciclopent-3-eno-1-tiol |
| (j) disulfuro de dimetilo | (k) 3-metilhex-4-in-2-ol | |

10-34 Prediga cuál compuesto de cada par tiene el punto de ebullición más alto. Explique sus respuestas.

- | | |
|--|------------------------------|
| (a) hexan-1-ol o 3,3-dimetilbutan-1-ol | (b) hexan-2-ona o hexan-2-ol |
| (c) hexan-2-ol o hexano-1,5-diol | (d) pentan-2-ol o hexan-2-ol |

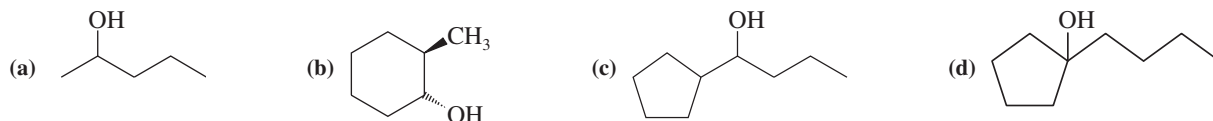
10-35 Prediga cuál compuesto de cada par es más ácido. Explique sus respuestas.

- | | |
|---|--|
| (a) ciclopentanol o 3-clorofenol | (b) ciclohexanol o ciclohexanotiol |
| (c) ciclohexanol o ácido ciclohexanocarboxílico | (d) 2,2-diclorobutan-1-ol o butan-1-ol |

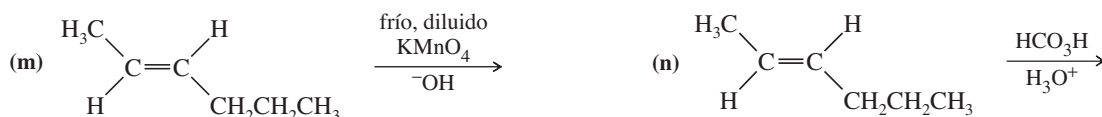
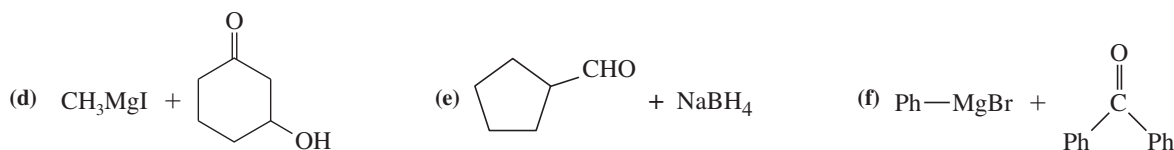
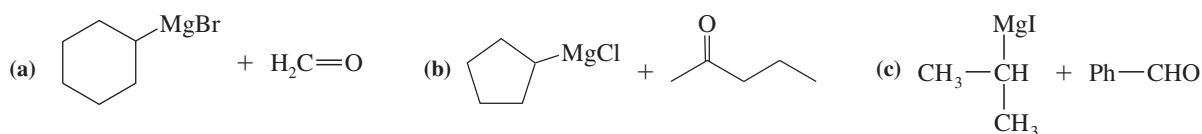
10-36 Prediga cuál compuesto de cada grupo es más soluble en agua. Explique sus respuestas.

- | |
|---|
| (a) butan-1-ol, pentan-1-ol o propan-2-ol |
| (b) clorociclohexano, ciclohexanol o ciclohexano-1,2-diol |
| (c) fenol, ciclohexanol o 4-metilciclohexanol |

10-37 Muestre cómo sintetizaría los siguientes alcoholes a partir de los alquenos adecuados.

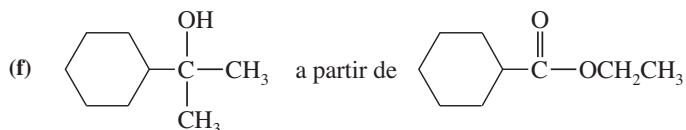


10-38 Dibuje los productos orgánicos que esperaría aislar, a partir de las siguientes reacciones (después de la hidrólisis).



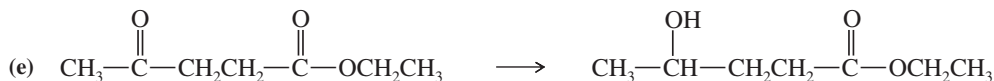
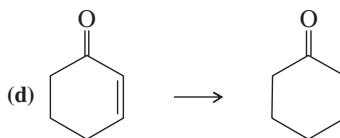
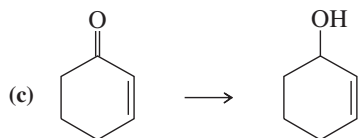
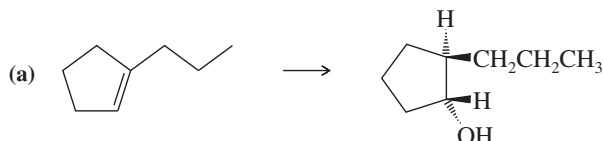
10-39 Muestre cómo utilizaría las síntesis de Grignard para preparar los siguientes alcoholes, a partir de las materias primas indicadas y cualquier otro reactivo necesario.

- (a) octan-3-ol a partir de hexanal, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$
- (b) octan-1-ol a partir de 1-bromoheptano
- (c) 1-ciclohexiletanol a partir de acetaldehído, CH_3CHO
- (d) 2-ciclohexiletanol a partir de bromociclohexano
- (e) alcohol bencílico ($\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{OH}$) a partir de bromobenceno ($\text{Ph}-\text{Br}$)



(g) (g) ciclopentilfenilmetanol a partir de benzaldehído ($\text{Ph}-\text{CHO}$)

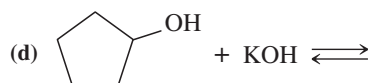
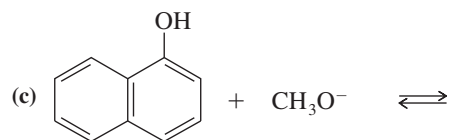
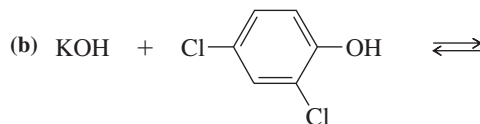
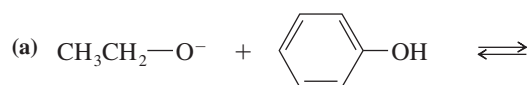
10-40 Muestre cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones. Puede utilizar cualquier reactivo adicional que necesite.



10-41 Muestre cómo sintetizaría

- (a) 2-feniletanol por la adición de formaldehído a un reactivo de Grignard adecuado
- (b) 2-feniletanol a partir de un alqueno adecuado
- (c) Ciclohexilmetanol a partir de un haluro de alquilo, utilizando una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$
- (d) 3-ciclohexilpropan-1-ol mediante la adición de óxido de etileno a un reactivo de Grignard adecuado
- (e) *cis*-pent-2-en-1-ol a partir de un haluro de alqueno adecuado
- (f) 2,5-dimetilhexano a partir de un haluro de alquilo con cuatro carbonos

10-42 Complete las siguientes reacciones ácido-base. En cada caso indique si el equilibrio favorece a los reactivos o a los productos. Explique su razonamiento.

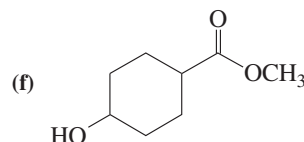
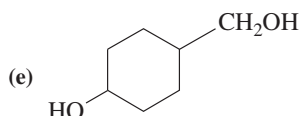
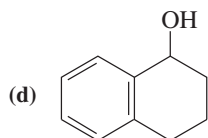


10-43 Sugiera compuestos carbonílicos y agentes reductores que pudieran utilizarse para formar los siguientes alcoholes.

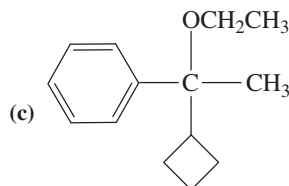
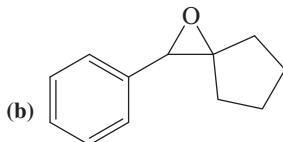
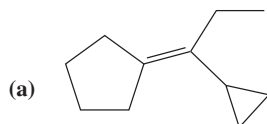
(a) *n*-octanol

(b) 1-ciclohexilpropan-1-ol

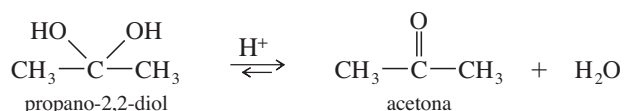
(c) 1-fenilbutan-1-ol



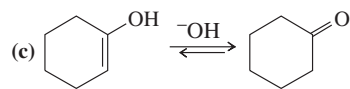
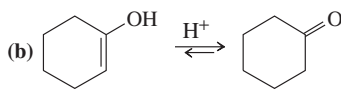
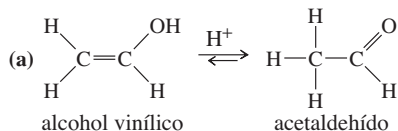
10-44 Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de materias primas que contengan no más de seis átomos de carbono.



***10-45** Los dioles geminales, o 1,1-dioles, por lo general son compuestos inestables que pierden agua de forma espontánea y generan compuestos carbonílicos. Por lo tanto, los dioles geminales son considerados como formas hidratadas de cetonas o aldehídos. Proponga un mecanismo para la pérdida de agua, catalizada por un ácido, a partir del propano-2,2-diol para producir acetona.

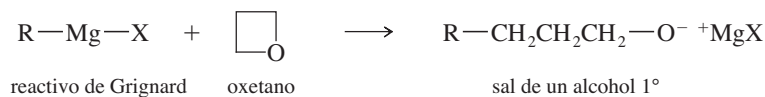


10-46 En general, los alcoholes vinílicos son inestables y se isomerizan rápidamente en compuestos carbonílicos. Proponga mecanismos para las siguientes isomerizaciones.

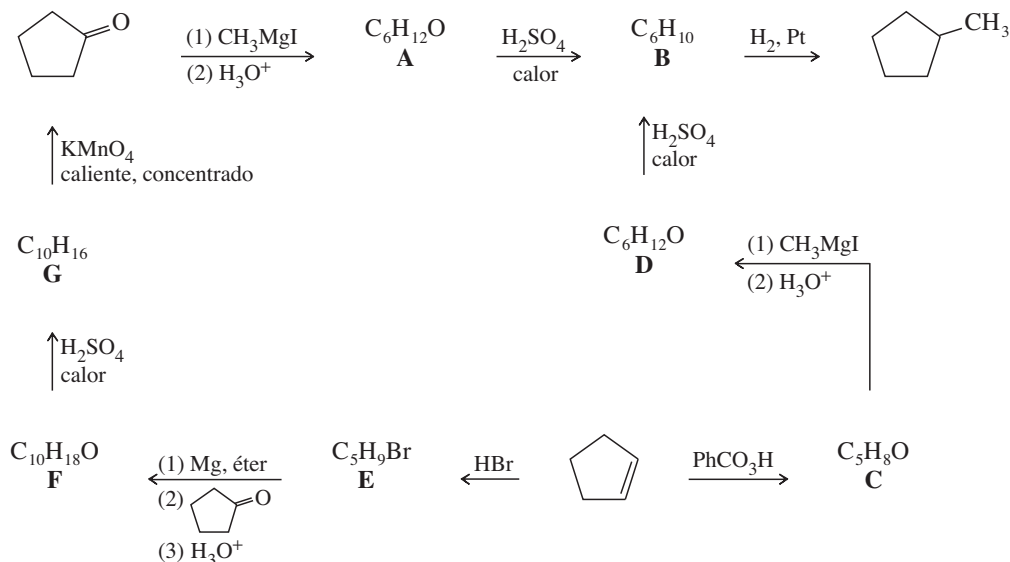


***10-47** El compuesto **A** ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Br}$) se hace reaccionar con magnesio en éter para generar **B** ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{MgBr}$), el cual reacciona violentamente con D_2O para formar 1-metilciclohexeno con un átomo de deuterio en el grupo metilo (**C**). La reacción de **B** con acetona (CH_3COCH_3), seguida por una hidrólisis, genera **D** ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$). Al calentar **D** con H_2SO_4 concentrado se forma **E** ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$), el cual decolora dos equivalentes de Br_2 para formar **F** ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}_4$). **E** experimenta una hidrogenación con exceso de H_2 y un catalizador de Pt para formar isobutylciclohexano. Determine las estructuras de los compuestos **A** a **F** y explique todo su razonamiento.

***10-48** Los reactivos de Grignard reaccionan lentamente con oxetano para producir alcoholes primarios. Proponga un mecanismo para esta reacción y sugiera por qué el oxetano reacciona con reactivos de Grignard, aun cuando la mayoría de los éteres no lo hacen.

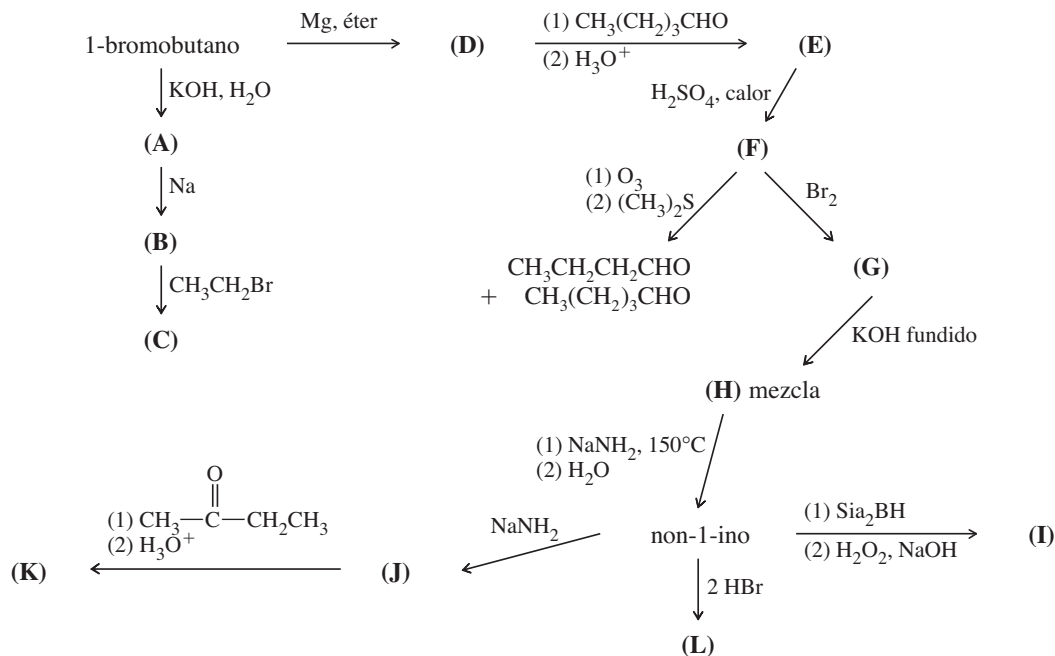


***10-49** Determine las estructuras de los compuestos A a G, incluya la estereoquímica cuando sea adecuado.



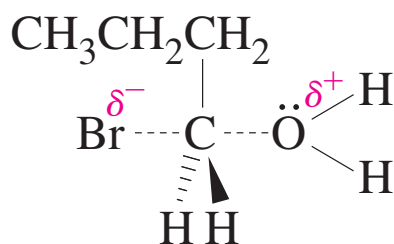
***10-50** Muchos perros de caza disfrutan estar nariz con nariz con un zorrillo mientras ladran con furia, sin imaginarse la secreción olorosa que se dirige hacia ellos. Una forma moderadamente efectiva de disminuir la cantidad de olor es lavar al perro en un baño que contenga peróxido de hidrógeno diluido, bicarbonato de sodio y un poco de detergente suave para platos. Utilice reacciones químicas para describir cómo es que esta mezcla ayuda a eliminar del perro esa secreción olorosa. Los dos componentes principales del aceite de zorrillo son 3-metilbutano-1-tiol y but-2-eno-1-tiol.

10-51 Proponga estructuras para los intermediarios y los productos (A) a (L).



10-52 Proponga una síntesis para cada compuesto, comenzando con el metilciclohexano y cualquier otro reactivo que necesite.

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| (a) 1-metilciclohexanol | (b) ciclohexilmetanol |
| (c) 1-(hidroximetil)ciclohexanol | (d) <i>trans</i> -2-metilciclohexanol |
| (e) 2-cloro-1-metilciclohexanol | (f) 1-(fenilmetil)ciclohexanol |



REACCIONES DE LOS ALCOHOLES

C A P Í T U L O

11

Los alcoholes son compuestos orgánicos importantes debido a que el grupo hidroxilo se transforma fácilmente en casi cualquier otro grupo funcional. En el capítulo 10 estudiamos las reacciones que forman alcoholes. En éste intentaremos comprender cómo reaccionan y qué reactivos son los mejores para convertirlos en otro tipo de compuestos. La tabla 11-1 resume las clases de reacciones que experimentan los alcoholes y los productos resultantes.

TABLA 11-1

Clases de reacciones de los alcoholes

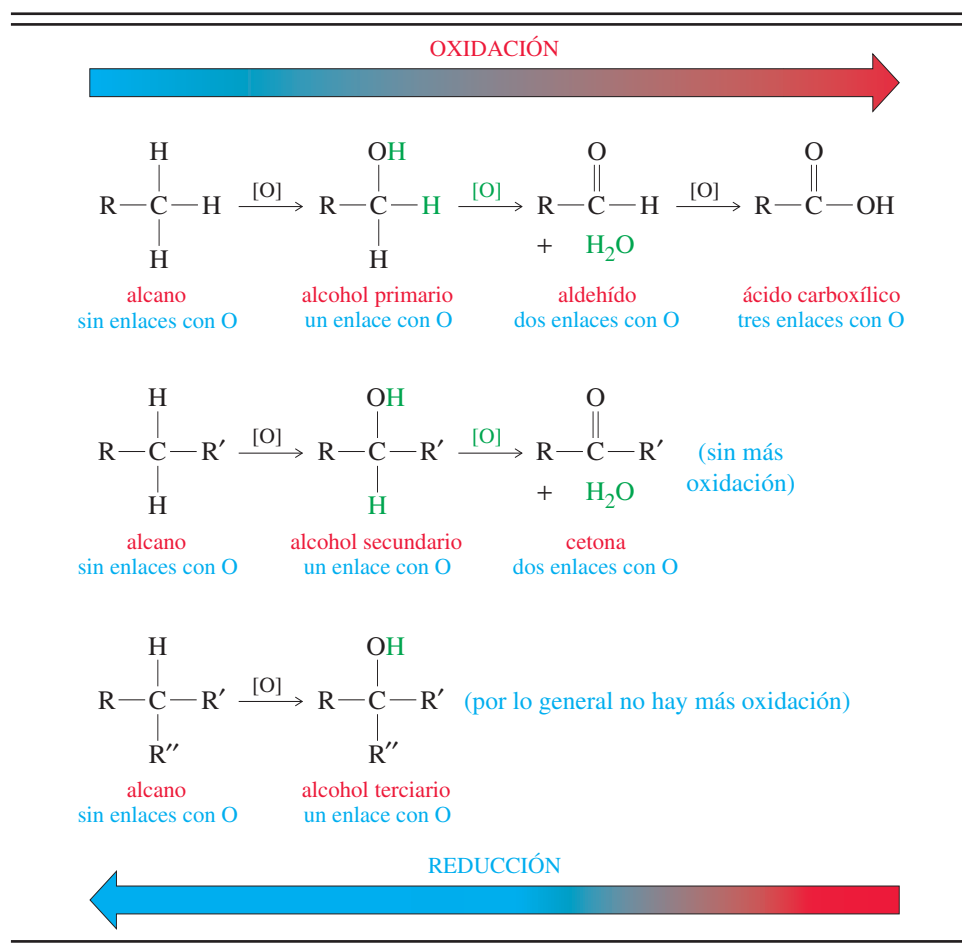
$R-OH$		<i>tipo de reacción</i>	<i>Producto</i>
$R-OH$	deshidratación	alquenos	
$R-OH$	oxidación	cetonas, aldehídos, ácidos	
$R-OH$	sustitución	$R-X$ haluros	
$R-OH$	reducción	$R-H$ alcanos	
$R-OH$	esterificación		$R-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R'$ ésteres
$R-OH$	tosilación		$R-OTs$ ésteres tosilatos (buen grupo saliente)
$R-OH$	(1) formación del alcóxido (2) $R'X$		$R-O-R'$ éteres

11-1

Estados de oxidación de los alcoholes y grupos funcionales relacionados

La oxidación de alcoholes produce cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos. Estos grupos funcionales a su vez experimentan una gran variedad de reacciones adicionales. Por estas razones, las oxidaciones de alcoholes son de las reacciones orgánicas más comunes.

En la química inorgánica consideramos a la oxidación como la pérdida de electrones y a la reducción como la ganancia de éstos. Esta idea funciona bien para los iones inorgánicos, como cuando el Cr^{6+} se reduce a Cr^{3+} . Sin embargo, la mayoría de los compuestos orgánicos no tienen carga, y el aumento o la pérdida de electrones no son evidentes. En la química orgánica consideramos a la **oxidación** como el resultado de añadir un agente oxidante (O_2 , Br_2 , etcétera), y a la **reducción** como el resultado de añadir un agente reductor (H_2 , $NaBH_4$, etcétera). En la química orgánica se utilizan las siguientes reglas, de acuerdo con el cambio en la fórmula de la sustancia:

**FIGURA 11-1**

Estados de oxidación de los alcoholes. Un alcohol está más oxidado que un alcano, pero menos que los compuestos carbonílicos como las cetonas, aldehídos y ácidos. La oxidación de un alcohol primario produce un aldehído, y una mayor oxidación genera un ácido. Los alcoholes secundarios se oxidan en cetonas. Los alcoholes terciarios no pueden oxidarse sin romper los enlaces carbono-carbono.

OXIDACIÓN: la adición de O u O₂; adición de X₂ (halógenos); pérdida de H₂.

REDUCCIÓN: la adición de H₂ (o H⁻); pérdida de O u O₂; pérdida de X₂.

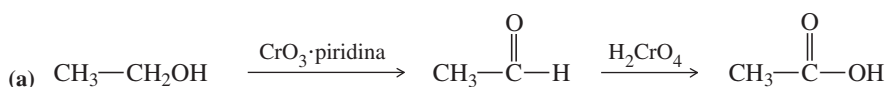
NINGUNA: la adición o pérdida de H⁺, -OH, H₂O, HX, etcétera, no es una oxidación ni una reducción.

Podemos decir si ha ocurrido la oxidación o la reducción de un alcohol si contamos el número de enlaces C—O con el átomo de carbono. La oxidación por lo general convierte los enlaces C—H en enlaces C—O. La primera fila de estructuras de la figura 11-1 muestra que un alcohol primario está más oxidado que un alcano, ya que el átomo de carbono carbinol (C—OH) tiene un enlace con el oxígeno, mientras que el alcano no tiene enlaces con el oxígeno. La oxidación de un alcohol primario produce un aldehído, cuyo carbono carbonílico tiene dos enlaces con el oxígeno. La oxidación del aldehído en un ácido añade otro enlace con el oxígeno para tener un total de tres. Una oxidación adicional requeriría la ruptura de un enlace carbono-carbono para formar cuatro enlaces con el oxígeno, el estado de oxidación del dióxido de carbono.

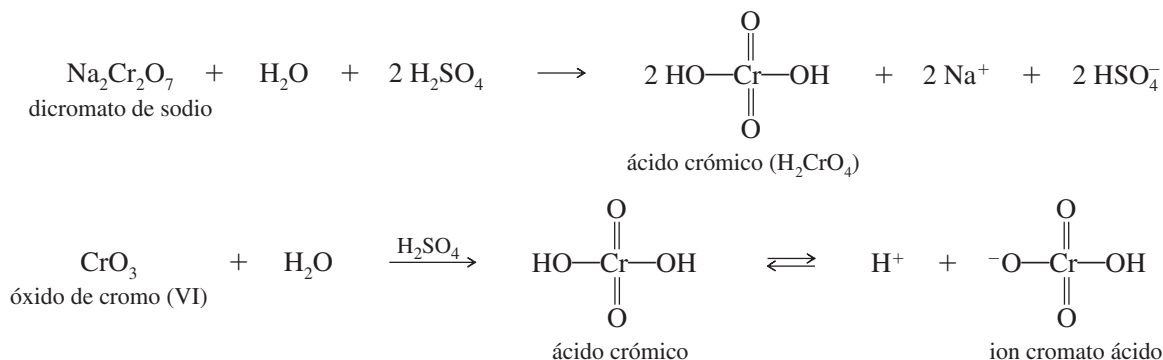
La figura 11-1 compara los estados de oxidación de los alcoholes primarios, secundarios y terciarios, con los obtenidos mediante la oxidación o reducción. El símbolo [O] indica un agente oxidante no especificado. Observe que la oxidación de un alcohol primario o secundario produce un grupo carbonilo (C=O) mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno: uno del carbono carbinol y otro del grupo hidroxilo. Un alcohol terciario no puede oxidarse fácilmente, ya que no hay un átomo de hidrógeno disponible en el carbono carbinol.

PROBLEMA 11-1

Clasifique cada reacción como oxidación, reducción o ninguna.

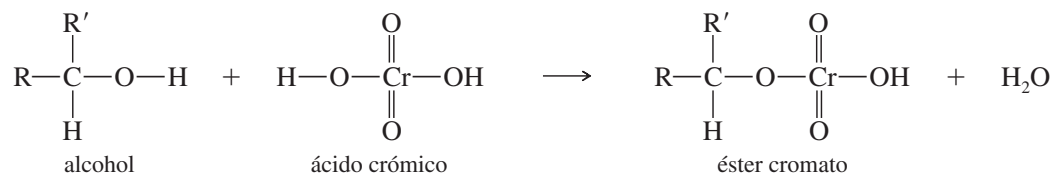


El reactivo de ácido crómico se prepara disolviendo dicromato de sodio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) en una mezcla de ácido sulfúrico y agua. Es probable que las especies activas de la mezcla sean el ácido crómico, H_2CrO_4 , o el ion cromato ácido, HCrO_4^- . Añadir óxido de cromo (VI) (CrO_3), al ácido sulfúrico diluido daría el mismo resultado.

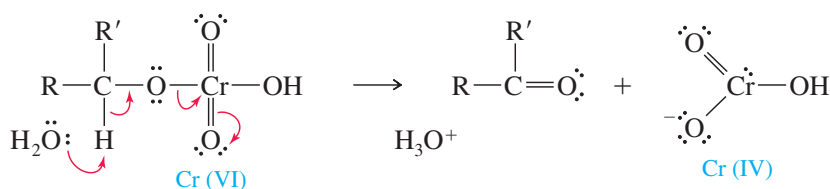


Es probable que el mecanismo de la oxidación del ácido crómico involucre la formación de un éster cromato. La eliminación del éster cromato produce la cetona. En la eliminación, el carbono carbinol retiene su átomo de oxígeno, pero pierde su hidrógeno y gana el segundo enlace con el oxígeno.

Formación del éster cromato



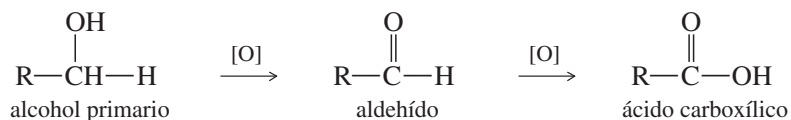
Eliminación del éster cromato y oxidación del carbono carbinol



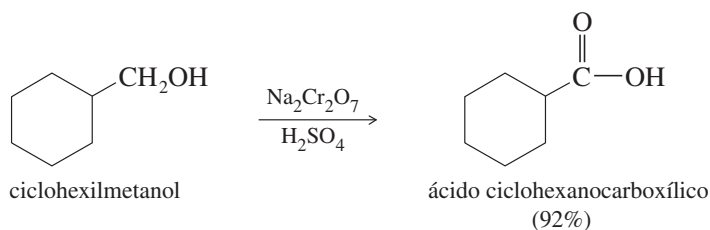
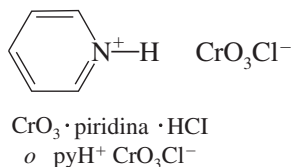
Las especies del cromo (IV) que se formaron siguen reaccionando para generar la forma estable reducida, cromo (III). Tanto el dicromato de sodio como el ácido crómico son de color naranja, pero el ion crómico (Cr^{3+}) es de color azul intenso. Uno puede seguir el progreso de una oxidación de ácido crómico, observando el cambio de color de naranja hacia varios tonos de verde, hasta un azul verdoso. De hecho, el cambio de color observado en el ácido crómico puede utilizarse para comprobar la presencia de un alcohol oxidable.

11-2B Oxidación de alcoholes primarios

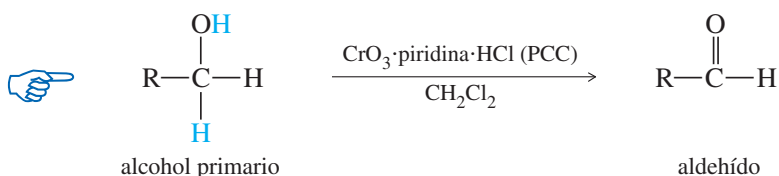
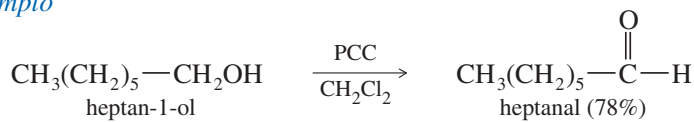
La oxidación de un alcohol primario forma inicialmente un aldehído. Sin embargo, a diferencia de una cetona, un aldehído se oxida con facilidad para formar un ácido carboxílico.



Con frecuencia es difícil obtener el aldehído, ya que la mayoría de los agentes oxidantes que son lo suficientemente fuertes para oxidar alcoholes primarios también oxidan aldehídos. El ácido crómico por lo general oxida un alcohol primario hasta formar un ácido carboxílico.

**Clorocromato de piridinio (PCC):**

Un mejor reactivo para la oxidación limitada de alcoholes primarios para formar aldehídos es el **clorocromato de piridinio (PCC)**, un complejo de óxido de cromo (VI) con piridina y HCl. El PCC oxida la mayoría de los alcoholes primarios en aldehídos con un excelente rendimiento. A diferencia de otros oxidantes, el PCC es soluble en disolventes no polares como el diclorometano (CH_2Cl_2), el cual es un muy buen disolvente para la mayoría de los compuestos orgánicos. El PCC también puede servir como un reactivo moderado para oxidar alcoholes secundarios y formar cetonas.

**Ejemplo****11-2C Resistencia de alcoholes terciarios a la oxidación**

La oxidación de alcoholes terciarios no es una reacción importante en la química orgánica. Los alcoholes terciarios no tienen átomos de hidrógeno en el átomo de carbono carbinol, por lo que la oxidación debe ocurrir mediante la ruptura de enlaces carbono-carbono. Estas oxidaciones requieren condiciones severas y resultan mezclas de productos.

La **prueba del ácido crómico** para alcoholes primarios y secundarios aprovecha la resistencia de los alcoholes terciarios a la oxidación. Cuando un alcohol primario o secundario se añade al ácido crómico, el color naranja cambia a verde o azul. Cuando una sustancia no oxidable (como un alcohol terciario, una cetona o un alcano) se añade al reactivo, no se presenta un cambio inmediato de color.

Resumen de oxidaciones de alcoholes

A oxidar	Producto	Reactivo
alcohol 2°	cetona	ácido crómico (o PCC)
alcohol 1°	aldehído	PCC
alcohol 1°	ácido carboxílico	ácido crómico

PROBLEMA 11-2

Prediga los productos de las reacciones de los siguientes compuestos con ácido crómico y también con PCC.

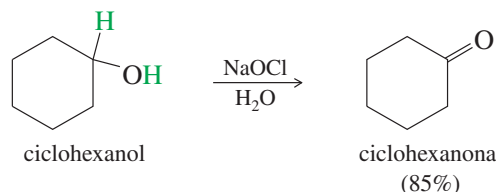
- | | |
|------------------------|---|
| (a) ciclohexanol | (b) 1-metilciclohexanol |
| (c) ciclopentilmetanol | (d) ciclohexanona |
| (e) ciclohexano | (f) ácido acético, CH_3COOH |
| (g) etanol | (h) acetaldehído, CH_3CHO |

11-3

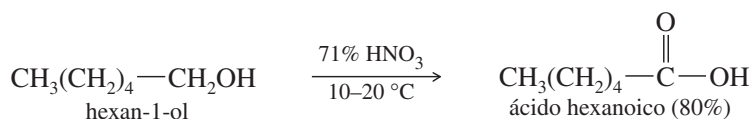
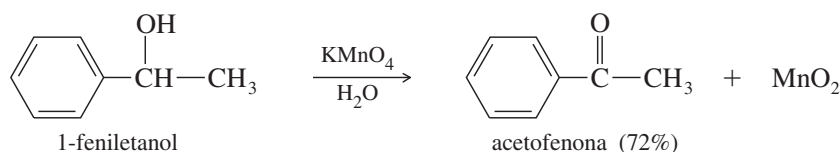
Métodos adicionales para la oxidación de alcoholes

Se han desarrollado muchos otros reactivos y procedimientos para oxidar alcoholes. Algunos son simples modificaciones a los procedimientos que hemos visto. Por ejemplo, el **reactivo de Collins** es un complejo de óxido de cromo (VI) y piridina, la versión original del PCC. El **reactivo de Jones** es una forma más suave de ácido crómico: una disolución de ácido crómico en acetona.

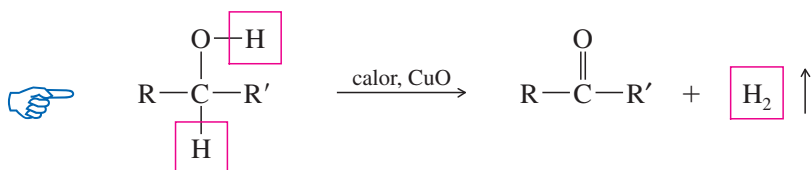
Todos los reactivos de cromo producen subproductos y disoluciones que contienen sales de cromo peligrosas y deben recolectarse como residuos peligrosos. En muchos casos, los oxidantes simples como el blanqueador de uso doméstico (hipoclorito de sodio, NaClO) pueden llevar a cabo las mismas oxidaciones que el ácido crómico, sin utilizar metales pesados y sin generar residuos peligrosos. Las oxidaciones que utilizan hipoclorito de sodio involucran condiciones básicas moderadas que pueden ser mejores que el ácido crómico para compuestos sensibles a los ácidos.



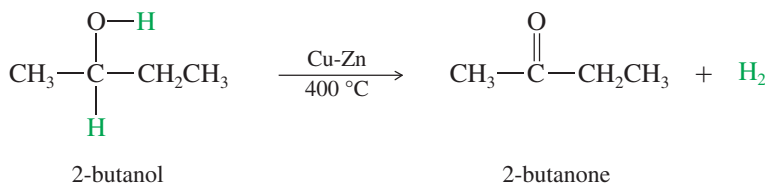
Otros dos oxidantes fuertes son el permanganato de potasio y el ácido nítrico. Estos dos reactivos son menos costosos que los reactivos de cromo, y ambos generan subproductos menos peligrosos para el ambiente que los reactivos de cromo costosos. Tanto el permanganato como el ácido nítrico oxidan alcoholes secundarios en cetonas, y alcoholes primarios en ácidos carboxílicos. Si estos oxidantes fuertes no se controlan con cuidado, romperán los enlaces carbono-carbono.



Tal vez el método menos costoso para oxidar alcoholes es la deshidrogenación: literalmente la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Esta reacción industrial ocurre a alta temperatura, utilizando un catalizador de cobre, zinc u óxido de cobre. El subproducto, hidrógeno, puede venderse o utilizarse para reducciones en otros procesos de la planta. La limitación principal de la deshidrogenación es la incapacidad de muchos compuestos orgánicos para soportar la reacción de alta temperatura. *La deshidrogenación no es adecuada para la síntesis de laboratorio.*



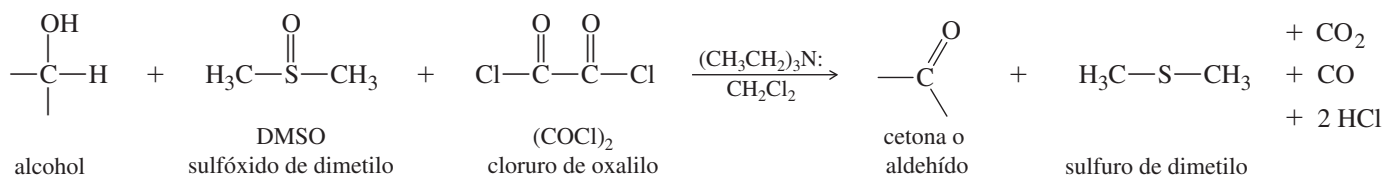
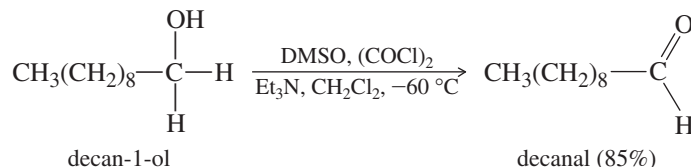
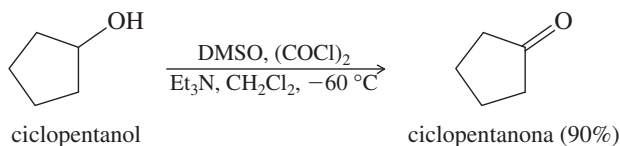
Ejemplo



La **oxidación de Swern** utiliza sulfóxido de dimetilo (DMSO) como agente oxidante para transformar alcoholes en cetonas y aldehídos. El DMSO y el cloruro de oxalilo se adicionan al alcohol a baja temperatura, seguido de una base impedida como la trietilamina. Los alcoholes secundarios se oxidan en cetonas, y los alcoholes primarios se oxidan sólo hasta formar el aldehído. Todos los subproductos de esta reacción son volátiles y se separan fácilmente de los productos orgánicos.



Una pequeña celda de combustible en este alcoholímetro portátil cataliza la oxidación del etanol con el oxígeno del aire. La oxidación genera una corriente eléctrica que es proporcional a la concentración de etanol en la muestra.

**Ejemplos****PROBLEMA 11-3**

La oxidación de Swern es una buena alternativa al uso de PCC, ya que ésta evita el uso de reactivos de cromo como oxidantes.

- Determine qué especies se oxidan y cuáles se reducen en la oxidación de Swern.
- En la sección 8-15B se adicionó sulfuro de dimetilo a un ozónido después de la ozonólisis. ¿Cuál fue su función en ese caso?

PROBLEMA 11-4

¿Qué sucede con la deshidrogenación que puede llevarse a cabo a 300 °C pero no a 25 °C?

- ¿Esperaría que la cinética, la termodinámica, o ambas, fueran desfavorables a 25 °C? (Pista: ¿la reacción inversa es favorable a 25 °C?)
- ¿Cuál de estos factores (cinéticos o termodinámicos) mejora conforme la temperatura aumenta?
- Explique los cambios en la cinética y la termodinámica de esta reacción cuando la temperatura aumenta.

Consejo para resolver problemas

Es conveniente revisar la tabla resumen que aparece en la página 468. Recuerde que el permanganato oxida tanto alquenos como alcoholes.

PROBLEMA 11-5

Represente la estructura del producto principal cuando cada uno de los siguientes alcoholes reacciona con (1) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$, (2) PCC, (3) $\text{KMnO}_4, ^-\text{OH}$.

- octan-1-ol
- octan-3-ol
- ciclohex-2-en-1-ol
- 1-metilciclohexanol

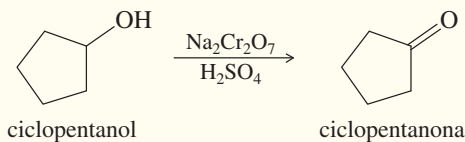
PROBLEMA RESUELTO 11-1

Sugiera el método más adecuado para cada una de las siguientes síntesis de laboratorio.

- ciclopentanol $\longrightarrow$ ciclopentanona

SOLUCIÓN

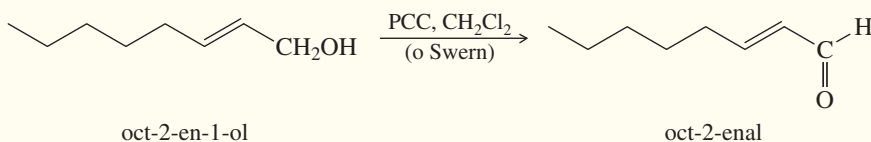
Muchos reactivos pueden utilizarse para oxidar un alcohol secundario simple en una cetona. La deshidrogenación no es práctica para una síntesis de laboratorio, ya que pocas veces están disponibles las instalaciones y el equipo necesario para reacciones a temperaturas y presiones altas. La mayoría de los laboratorios podrían contar con óxido de cromo (VI) o dicromato de sodio, y la oxidación por ácido crómico sería sencilla. El blanqueador (hipoclorito de sodio) podría ser una alternativa menos costosa y menos contaminante que los reactivos de cromo. El PCC y la oxidación de Swern también funcionarían, aunque es más difícil preparar y utilizar estos reactivos.



(b) oct-2-en-1-ol $\longrightarrow$ oct-2-enal (estructura de abajo)

SOLUCIÓN

Esta síntesis requiere mayor ingenio. El aldehído continúa oxidándose fácilmente hasta formar un ácido carboxílico, y el enlace doble reacciona con oxidantes como el KMnO_4 . Nuestras opciones se limitan a PCC o a la oxidación de Swern.



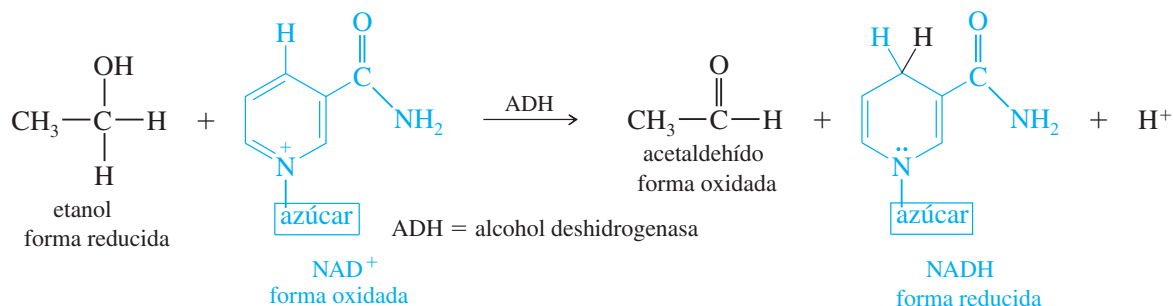
PROBLEMA 11-6

Sugiera el método más adecuado para cada una de las siguientes síntesis de *laboratorio*.

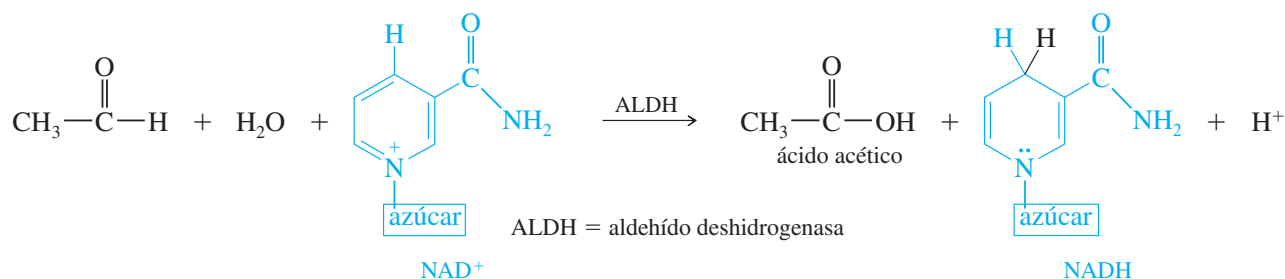
- (a) butan-1-ol $\longrightarrow$ butanal, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
- (b) but-2-en-1-ol $\longrightarrow$ ácido but-2-enoico, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$
- (c) butan-2-ol $\longrightarrow$ butan-2-ona, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$
- (d) ciclopentanol $\longrightarrow$ 1-etilciclopentanol
- (e) ciclopentilmetanol $\longrightarrow$ 1-ciclopentilpropanol
- (f) 1-metilciclohexanol $\longrightarrow$ 2-metilciclohexanona (varios pasos)

Aunque es el alcohol menos tóxico, el etanol sigue siendo una sustancia tóxica. Cuando alguien sufre un caso de envenenamiento leve por etanol, decimos que está intoxicado. Los animales con frecuencia consumen alimento que se ha fermentado y contiene alcohol. Sus organismos deben eliminar el alcohol del alimento para evitar que se concentre en la sangre y envenene el cerebro. Para eliminar el etanol, el hígado produce una enzima llamada **alcohol deshidrogenasa (ADH)**.

La enzima alcohol deshidrogenasa cataliza una oxidación: la eliminación de dos átomos de hidrógeno de la molécula de alcohol. El agente oxidante es **dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)**. La NAD existe en dos formas: la oxidada, conocida como NAD^+ , y la reducida, llamada NADH. La siguiente ecuación muestra que el etanol se oxida para formar acetaldehído, y la NAD^+ se reduce en NADH.



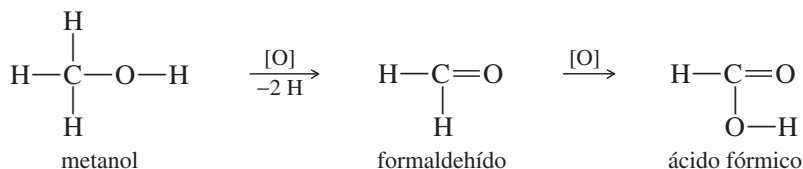
Una oxidación posterior, catalizada con **aldehído deshidrogenasa (ALDH)**, transforma el acetaldehído en ácido acético, un metabolito normal.



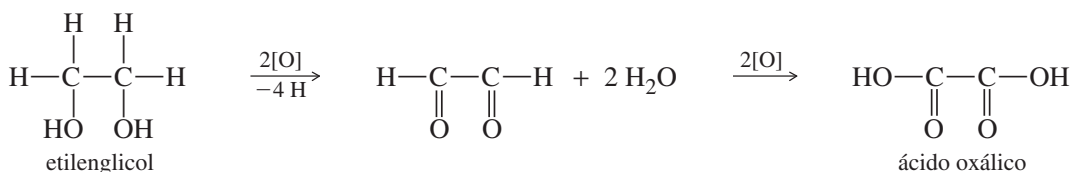
11-4

Oxidación biológica de los alcoholes

Estas oxidaciones ocurren con la mayoría de los alcoholes primarios pequeños. Por desgracia, los productos de la oxidación de algunos otros alcoholes son más tóxicos que el ácido acético. El metanol se oxida primero en formaldehído y luego en ácido fórmico. Ambos compuestos son más tóxicos que el metanol mismo.



El etilenglicol es un diol tóxico. El producto de su oxidación es ácido oxálico, el compuesto tóxico que se encuentra en las hojas del ruibarbo y muchas otras plantas.



La NAD^+ se deriva de la vitamina B3, conocida como niacina. Existe una idea errónea de que tomar una gran cantidad de suplementos de niacina antes de una noche en que se ingerirá etanol disminuirá la severidad de la "resaca" al día siguiente. El metabolismo es más complejo de lo que esta idea simple sugiere.

Un efecto común de ingerir grandes cantidades de niacina es el rubor ocasionado por la dilatación de los capilares en la piel. Este rubor luce como una quemadura severa ocasionada por el sol y puede ser muy incómoda, aunque disminuye en unas cuantas horas.



Cada año se presentan muchos envenenamientos por metanol y etilenglicol. Los alcohólicos en ocasiones ingieren etanol que ha sido desnaturalizado mediante la adición de metanol. El metanol se oxida en ácido fórmico, el cual puede provocar ceguera y la muerte. Los perros frecuentemente se envenenan con etilenglicol, cuyo sabor es dulce, cuando se deja anticongelante en un recipiente abierto. Una vez que el glicol se metaboliza en ácido oxálico, los riñones del perro fallan y ocasionan la muerte.

El tratamiento de envenenamiento por etanol o etilenglicol es el mismo. Al paciente se le administran infusiones intravenosas de etanol diluido. La enzima ADH se satura con todo el etanol, lo que le da tiempo a los riñones de excretar la mayor parte del metanol (o etilenglicol), antes de que pueda oxidarse en ácido fórmico (o ácido oxálico). Éste es un ejemplo de *inhibición competitiva* de una enzima. La enzima cataliza la oxidación del etanol y el metanol, pero una gran cantidad de etanol permanece en la enzima, dando tiempo a la excreción de casi todo el metanol antes de que se oxide.

PROBLEMA 11-7

Un alcohólico crónico necesita una dosis mucho mayor de etanol como antídoto contra el envenenamiento por metanol que un paciente no alcohólico. Sugiera una razón por la que se necesita una dosis mayor del inhibidor competitivo en el caso de un alcohólico.

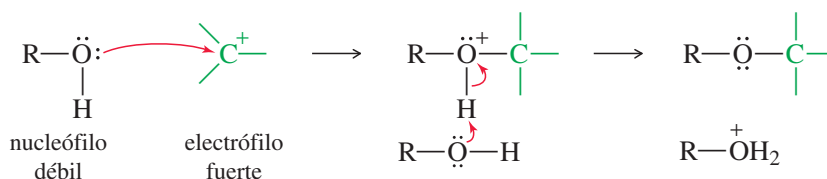
PROBLEMA 11-8

A diferencia del etilenglicol, el propilenglicol (propano-1,2-diol) no es tóxico, ya que se oxida en un intermediario metabólico común. Represente las estructuras de los productos de la oxidación biológica del propilenglicol.

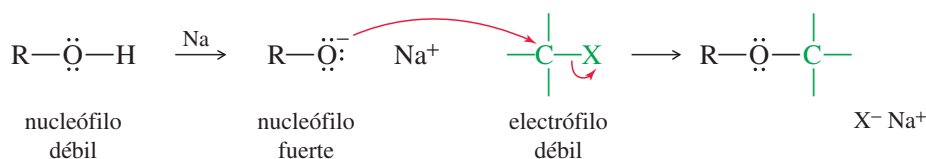
11-5

Alcoholes como nucleófilos y electrófilos. Formación de tosilatos

Una razón por la que los alcoholes son intermediarios químicos tan versátiles es que reaccionan tanto como nucleófilos como electrófilos. El siguiente diagrama muestra un alcohol reaccionando como un nucleófilo débil, uniéndose a un electrófilo fuerte (en este caso un carbocatión).

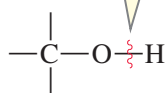


Un alcohol se convierte con facilidad en un nucleófilo fuerte formando su ion alcóxido. Este ion puede atacar a un electrófilo más débil, como un haluro de alquilo.

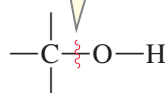


El enlace O—H se rompe cuando los alcoholes reaccionan como nucleófilos, tanto cuando lo hacen como nucleófilos débiles o cuando se convierten en sus alcóxidos, los cuales luego reaccionan como nucleófilos fuertes. En contraste, cuando un alcohol reacciona como un electrófilo, el enlace C—O se rompe.

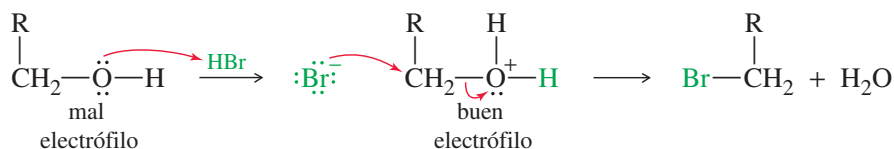
Este enlace se rompe cuando los alcoholes reaccionan como nucleófilos.



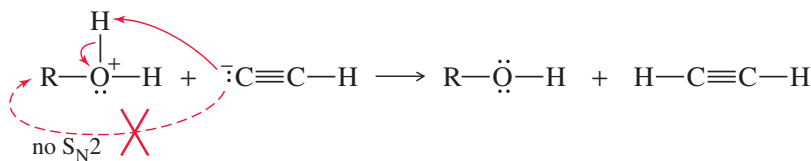
Este enlace se rompe cuando los alcoholes reaccionan como electrófilos.



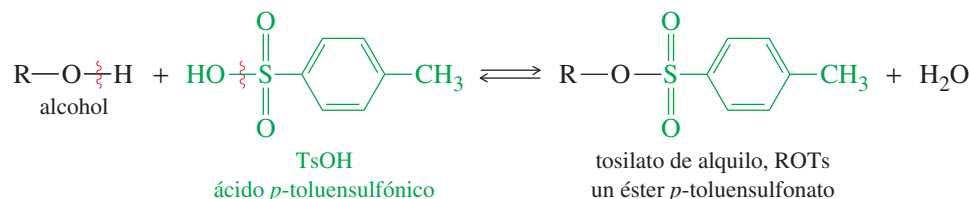
Un alcohol es un electrófilo débil, debido a que el grupo hidroxilo es un mal grupo saliente. El grupo hidroxilo se vuelve un buen grupo saliente (H_2O) cuando se protona. Por ejemplo, el HBr reacciona con un alcohol primario mediante un ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ del bromuro sobre el alcohol protonado. Observe que en esta reacción el enlace C—O se rompe.



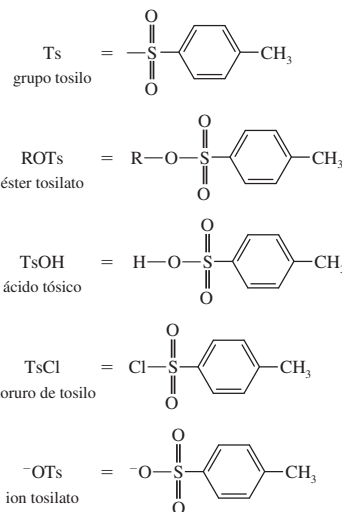
La desventaja de utilizar un alcohol protonado es que se necesita una disolución ácida fuerte para protonarlo. Aunque los iones haluro son estables en ácido, muy pocos nucleófilos fuertes diferentes son estables en disoluciones ácidas fuertes. La mayoría de los nucleófilos fuertes también son básicos y abstraerán un protón del ácido. Una vez protonado, el reactivo ya no es nucleofílico. Por ejemplo, un ion acetiluro se protonaría al instante si se añadiera a un alcohol protonado.



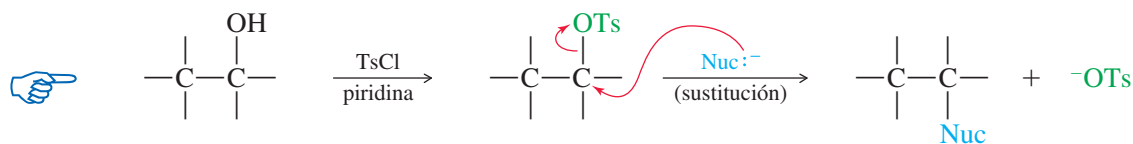
¿Cómo podríamos transformar un alcohol en un electrófilo que fuera compatible con los nucleófilos básicos? Podemos transformarlo en un haluro de alquilo o podemos simplemente preparar su éster tosilato. Un **éster tosilato** (representado como ROTs) es el producto de la condensación de un alcohol con ácido *p*-toluensulfónico (simbolizado como TsOH).



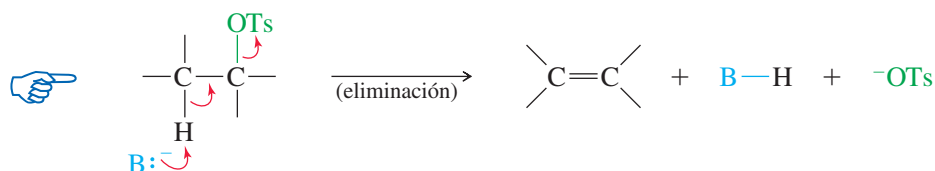
Consejo para resolver problemas



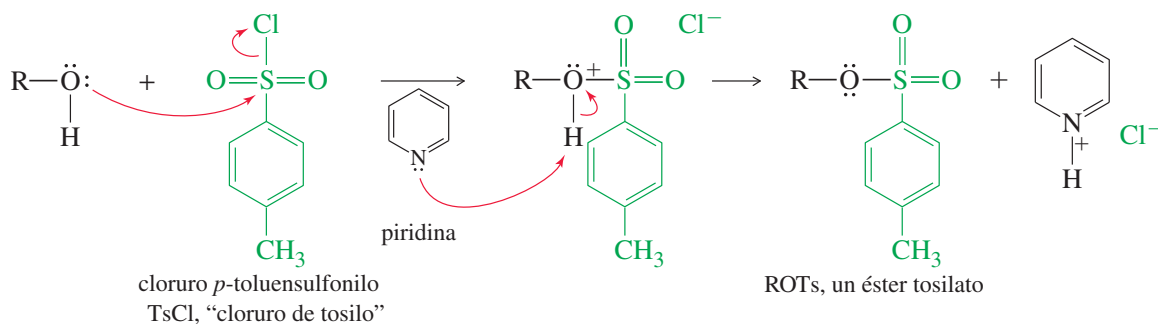
El grupo tosilato es un excelente grupo saliente, y los tosilatos de alquilo experimentan sustituciones y eliminaciones de forma muy parecida a como lo hacen los haluros de alquilo. En muchos casos un tosilato es más reactivo que el haluro de alquilo equivalente.



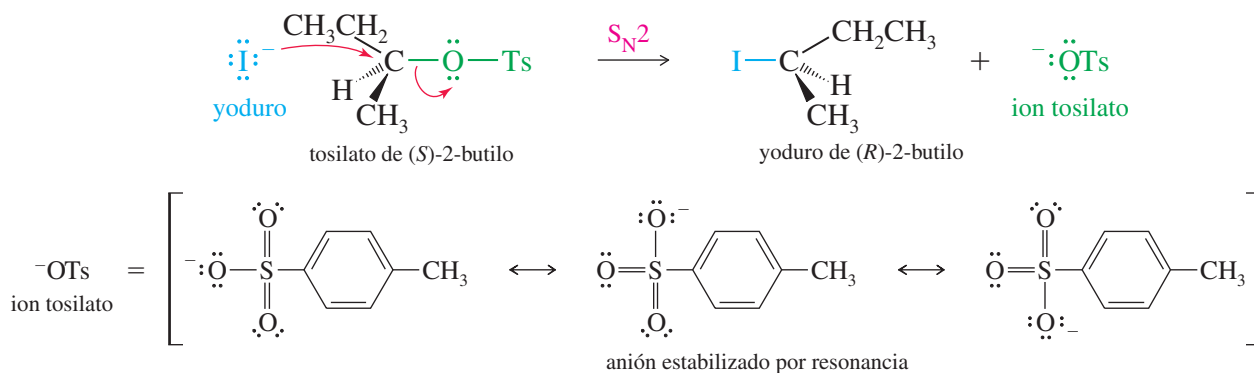
O eliminación:



Los tosilatos se preparan a partir de alcoholes utilizando cloruro de tosilato (TsCl) en piridina, como se muestra a continuación. Esta reacción produce mejores rendimientos que la reacción con el TsOH mismo. El mecanismo de formación de tosilatos muestra que el enlace C—O del alcohol permanece intacto a lo largo de la reacción y que el alcohol mantiene su configuración estereoquímica. La piridina funciona como una base orgánica para eliminar el HCl formado durante la reacción, evitando que éste protone al alcohol y genere reacciones secundarias.

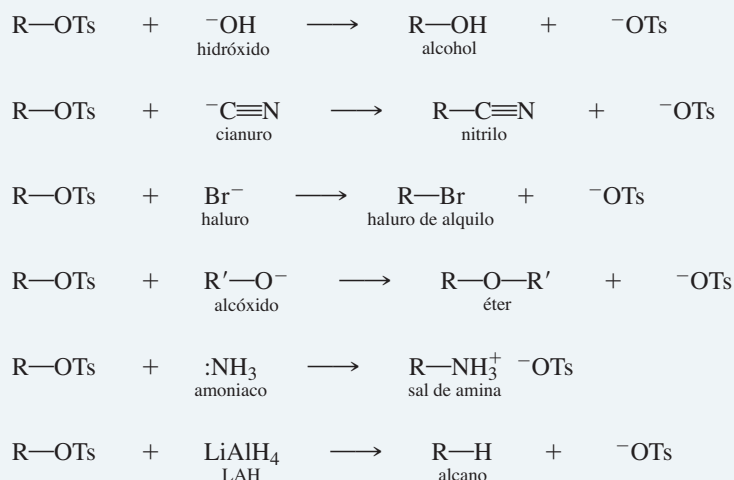


La siguiente reacción muestra el desplazamiento S_N2 del ion tosilato (⁻OTs) desde el tosilato de (*S*)-2-butilo con inversión de la configuración. El ion tosilato es un anión particularmente estable, con su carga negativa deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno.



Al igual que los haluros, el grupo saliente tosilo es desplazado por una gran variedad de nucleófilos. El mecanismo S_N2 (nucleófilo fuerte) se utiliza más en preparaciones sintéticas, que el S_N1 . Las siguientes reacciones muestran la generalidad de los desplazamientos S_N2 de los tosilaos. En cada caso, R debe ser un grupo alquilo primario o secundario no impedido si la sustitución predomina sobre la eliminación.

RESUMEN

Reacciones S_N2 de los ésteres tosilo

PROBLEMA 11-9

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

- tosilato de etilo + *ter*-butóxido de potasio
- tosilato de isobutilo + NaI
- tosilato de (*R*)-2-hexilo + NaCN
- el tosilaos del ciclohexilmetanol + NH_3 en exceso
- tosilato de *n*-butilo + acetiluro de sodio, $\text{H-C}\equiv\text{C:}^- + \text{Na}$

PROBLEMA 11-10

Explique cómo convertiría al propan-1-ol en los siguientes compuestos utilizando intermediarios tosilaos. Puede utilizar cualesquier reactivos adicionales que necesite.

- 1-bromopropano
 - n*-propilamina, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
 - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
 - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$
- etilpropil éter butironitrilo

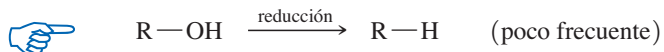
Consejo para resolver problemas

Los ésteres tosilaos son de gran utilidad: son muy buenos grupos salientes, con frecuencia mejores que los haluros. Las reacciones de Grignard generan alcoholes, los cuales se convierten con facilidad en tosilaos para sustituciones o eliminaciones.

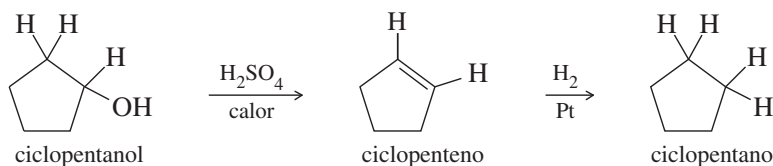
La reducción de alcoholes para formar alcanos no es una reacción común, ya que elimina un grupo funcional y deja pocas opciones para reacciones posteriores.

11-6

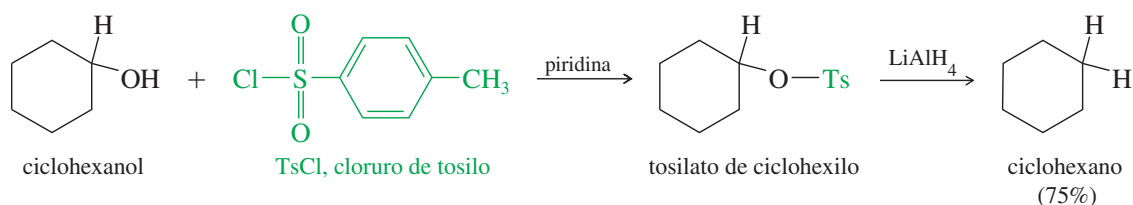
Reducción de alcoholes



Podemos reducir un alcohol en dos pasos: deshidratándolo en un alqueno y luego hidrogenando el alqueno.



Otro método para reducir un alcohol implica convertir el alcohol en el éster tosilato y luego utilizar un agente reductor hidruro para desplazar el grupo saliente tosilato. Esta reacción funciona con la mayoría de los alcoholes primarios y secundarios.



PROBLEMA 11-11

Prediga los productos de las siguientes reacciones.

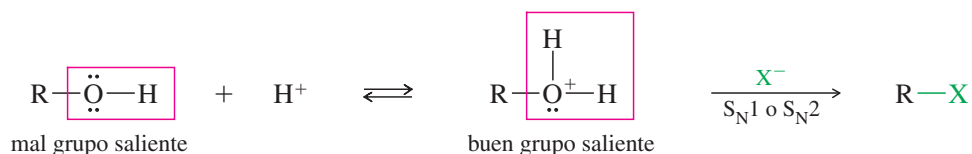
- (a) ciclohexilmetanol + TsCl/piridina (b) producto de (a) + LiAlH₄
 (c) 1-metilciclohexanol + H₂SO₄, calor (d) producto de (c) + H₂, Pt

11-7

Reacciones de alcoholes con ácidos hidrohálicos (haluros de hidrógeno)

La tosilación de un alcohol, seguida por el desplazamiento del tosilato por un ion haluro, convierte un alcohol en un haluro de alquilo. Sin embargo, éste no es el método más común para transformar alcoholes en haluros de alquilo, ya que hay reacciones simples de un solo paso para hacerlo. Un método común es tratar el alcohol con un ácido hidrohálico, por lo general HCl o HBr.

En disolución ácida, un alcohol está en equilibrio con su forma protonada. La protonación convierte al grupo hidroxilo, de un mal grupo saliente (⁻OH) en un buen grupo saliente (H₂O). Una vez que el alcohol se protona, todas las reacciones usuales de sustitución y eliminación son factibles, de acuerdo con la estructura del alcohol (1°, 2°, 3°).



La mayoría de los buenos nucleófilos son básicos, ya que se protonan y pierden su carácter nucleófilo en disoluciones ácidas. Sin embargo, los iones haluro son excepciones. Los haluros son aniones de ácidos fuertes, por lo que son bases débiles. Las disoluciones de HBr y HCl contienen iones nucleofílicos Br⁻ y Cl⁻. Estos ácidos se utilizan con frecuencia para transformar alcoholes en los haluros de alquilo correspondientes.

Reacciones con ácido bromhídrico



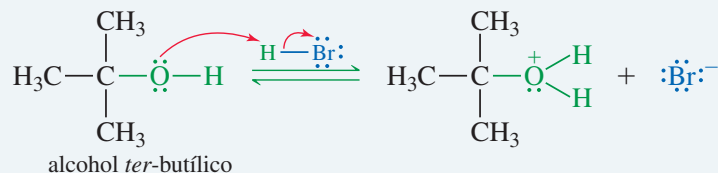
El ácido bromhídrico concentrado convierte rápidamente al alcohol *ter*-butilico en bromuro de *ter*-butilo. El ácido fuerte protona al grupo hidroxilo, convirtiéndolo en un buen grupo saliente. El átomo de carbono terciario impedido no puede experimentar un desplazamiento S_N2, pero puede ionizarse en un carbocatión terciario. El ataque del bromuro genera el bromuro de alquilo. El mecanismo es parecido a otros mecanismos S_N1 que hemos estudiado, excepto que el agua funciona como el grupo saliente del alcohol protonado.

MECANISMO 11-1 Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1)

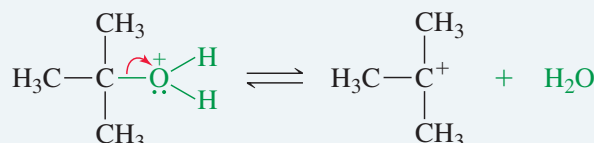
Un alcohol terciario reacciona con HBr a través del mecanismo S_N1 .

EJEMPLO: Conversión de alcohol *ter*-butílico en bromuro de *ter*-butilo.

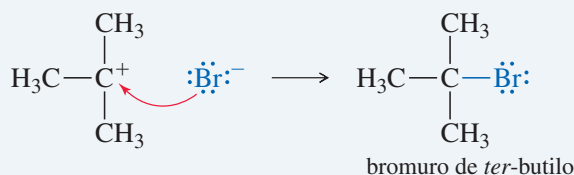
Paso 1: la protonación transforma al grupo hidroxilo en un buen grupo saliente.



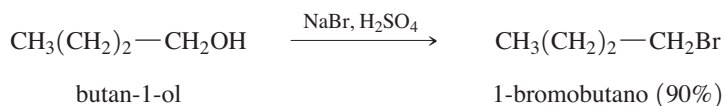
Paso 2: el agua sale formando un carbocatión.



Paso 3: el ion bromuro ataca al carbocatión.



Muchos otros alcoholes reaccionan con HBr, con un mecanismo de reacción que depende de la estructura del alcohol. Por ejemplo, el butan-1-ol reacciona con bromuro de sodio en ácido sulfúrico concentrado para formar 1-bromobutano, mediante un desplazamiento S_N2 . El reactivo bromuro de sodio/ácido sulfúrico genera HBr en la disolución.



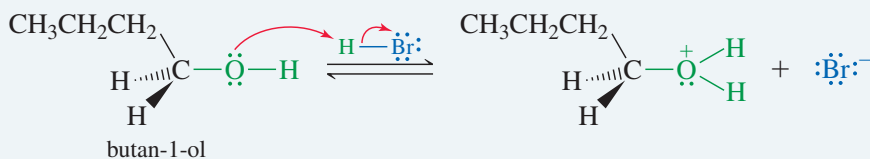
La protonación transforma al grupo hidroxilo en un buen grupo saliente, pero la ionización para formar un carbocatión primario es desfavorable. Sin embargo, el alcohol primario protonado es muy adecuado para el desplazamiento S_N2 . El ataque a la parte posterior que lleva a cabo el ion bromuro genera el 1-bromobutano.

MECANISMO 11-2 Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2)

Un alcohol primario reacciona con HBr mediante el mecanismo S_N2 .

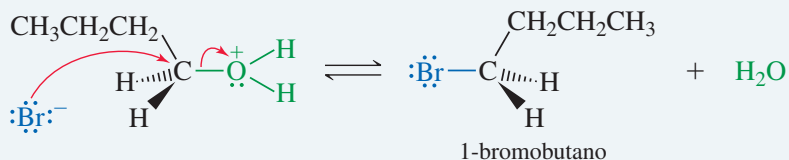
EJEMPLO: conversión de butan-1-ol en 1-bromobutano.

Paso 1: la protonación convierte al grupo hidroxilo en un buen grupo saliente.

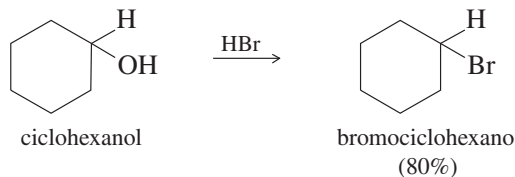


(Continúa)

Paso 2: el bromuro desplaza el agua para formar el bromuro de alquilo.



Los alcoholes secundarios también reaccionan con HBr para formar bromuros de alquilo, por lo regular mediante el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Por ejemplo, el ciclohexanol se transforma en bromociclohexano utilizando HBr como reactivo.



Consejo para resolver problemas

Memorizar todos estos mecanismos no es la mejor manera de estudiar este material. Según el sustrato, estas reacciones pueden suceder a través de más de un mecanismo. Adquiera experiencia resolviendo problemas, y luego considere cada caso de forma individual para proponer un mecanismo posible.

PROBLEMA 11-12

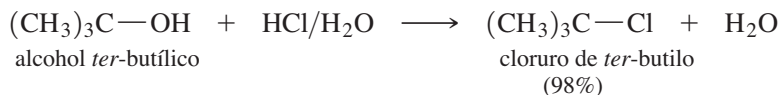
Proponga un mecanismo para la reacción de

- 1-metilciclohexanol con HBr para formar 1-bromo-1-metilciclohexano.
- 2-ciclohexiletanol con HBr para formar 1-bromo-2-ciclohexiletano.

Reacciones con ácido clorhídrico



El ácido clorhídrico (HCl) reacciona con alcoholes de forma muy parecida a como lo hace el ácido bromhídrico. Por ejemplo, el HCl acuoso concentrado reacciona con alcohol *ter*-butílico para formar cloruro de *ter*-butilo.



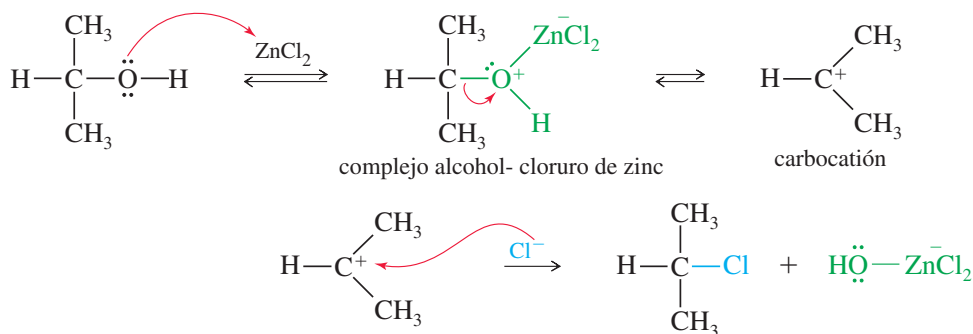
PROBLEMA 11-13

La reacción del alcohol *ter*-butílico con HCl concentrado ocurre mediante el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Escriba un mecanismo para esta reacción.

El ion cloruro es un nucleófilo más débil que el ion bromuro porque es más pequeño y menos polarizable. Algunas veces se necesita un ácido de Lewis adicional, como el cloruro de zinc (ZnCl_2), para promover la reacción de HCl con alcoholes primarios y secundarios. El cloruro de zinc se coordina con el oxígeno del alcohol de la misma forma como lo hace un protón, excepto que el cloruro de zinc se coordina con mucha más fuerza.

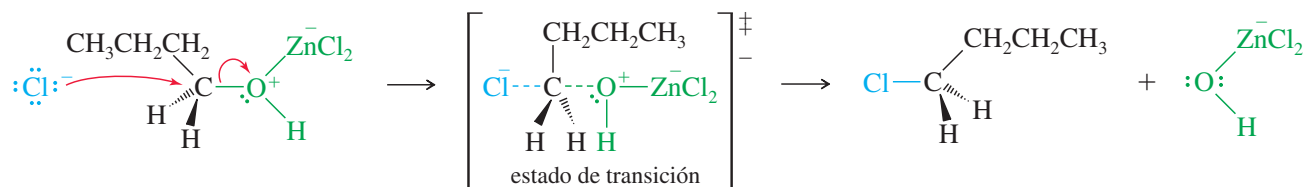
El reactivo compuesto por HCl y ZnCl_2 se conoce como **reactivo de Lucas**. Los alcoholes secundarios y terciarios reaccionan con este reactivo mediante el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$.

Reacción $\text{S}_{\text{N}}1$ con el reactivo de Lucas (rápida)



Cuando un alcohol primario reacciona con el reactivo de Lucas, la ionización no es posible; el carbocatión primario es demasiado inestable. Los sustratos primarios reaccionan mediante un mecanismo S_N2 , el cual es más lento que la reacción S_N1 de los sustratos secundarios y terciarios. Por ejemplo, cuando el butan-1-ol reacciona con el reactivo de Lucas, el ion cloruro ataca al complejo por la parte posterior, desplazando al grupo saliente.

Reacción S_N2 con el reactivo de Lucas (lenta)



Prueba de Lucas El reactivo de Lucas reacciona con alcoholes primarios, secundarios y terciarios con una rapidez predecible, y con esta rapidez se pueden diferenciar los tres tipos de alcoholes. Cuando el reactivo se añade primero al alcohol, la mezcla forma una fase homogénea única: la disolución de HCl concentrado es muy polar, y el complejo polar de cloruro de zinc-alcohol se disuelve. Una vez que el alcohol ha reaccionado para formar el haluro de alquilo, el haluro relativamente no polar se separa en una segunda fase. (El $\text{R}-\text{OH}$ se disuelve, pero el $\text{R}-\text{Cl}$ no lo hace).

La **prueba de Lucas** implica adicionar el reactivo de Lucas a un alcohol desconocido y esperar la separación de una segunda fase (vea la tabla 11-2). Los alcoholes terciarios reaccionan y muestran una segunda fase casi al instante, ya que forman carbocationes relativamente estables. Los alcoholes secundarios reaccionan de 1 a 5 minutos, ya que sus carbocationes secundarios son menos estables que los terciarios. Los alcoholes primarios reaccionan muy lentamente. Debido a que el alcohol primario activado no puede formar un carbocatión, sólo permanece en disolución hasta que es atacado por el ion cloruro. Con un alcohol primario, la reacción puede tardar desde 10 minutos hasta varios días.

TABLA 11-2

Reacciones de alcoholes con el reactivo de Lucas	
Tipo de alcohol	Tiempo de reacción (min)
primario	>6
secundario	1-5
terciario	<1

PROBLEMA 11-14

Muestre cómo utilizaría una prueba química simple para diferenciar los siguientes pares de compuestos. Indique qué observaría con cada compuesto.

- alcohol isopropílico y alcohol *ter*-butílico
- alcohol isopropílico y butan-2-ona, $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$
- hexan-1-ol y ciclohexanol
- alcohol alílico y propan-1-ol
- butan-2-ona y alcohol *ter*-butílico

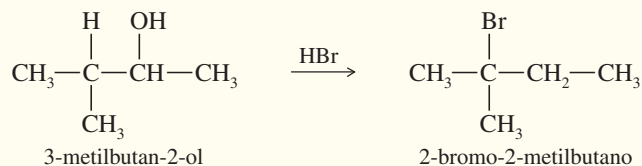
Limitantes en el uso de ácidos hidrohálidos con alcoholes Las reacciones de alcoholes con ácidos hidrohálidos no siempre producen buenos rendimientos de los haluros de alquilo esperados. Cuatro limitantes importantes restringen la generalidad de esta técnica.

- Bajos rendimientos de cloruros de alquilo a partir de alcoholes primarios y secundarios.** Los alcoholes primarios y secundarios reaccionan con HCl de una manera mucho más lenta que los alcoholes terciarios, incluso con la adición de cloruro de zinc. Bajo estas condiciones, las reacciones secundarias pueden evitar buenos rendimientos de los haluros de alquilo.
- Eliminaciones.** Calentar un alcohol en un ácido concentrado como HCl o HBr con frecuencia lleva a una eliminación. Una vez que el grupo hidroxilo del alcohol se ha protonado y convertido en un buen grupo saliente, se vuelve candidato tanto para una sustitución como para una eliminación.
- Reordenamientos.** Los carbocationes intermediarios siempre están propensos a los reordenamientos. Hemos visto (sección 6-15) que los átomos de hidrógeno y los grupos alquilo pueden migrar de un átomo de carbono a otro para formar un carbocatión más estable. Este reordenamiento puede ocurrir cuando se va el grupo saliente, o una vez que el catión se ha formado.

4. *Capacidad limitada para formar yoduros de alquilo.* Muchos alcoholes no reaccionan con HI para generar buenos rendimientos de yoduros de alquilo. Sin embargo, éstos son intermediarios valiosos, ya que los yoduros son los haluros de alquilo más reactivos. En la siguiente sección analizaremos otra técnica para preparar yoduros de alquilo.

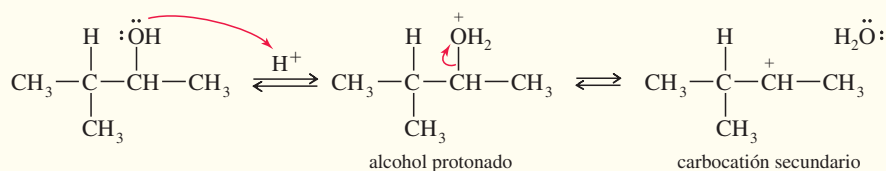
PROBLEMA RESUELTO 11-2

Cuando se trata 3-metilbutan-2-ol con HBr concentrado, el producto principal es 2-bromo-2-metilbutano. Proponga un mecanismo para la formación de este producto.

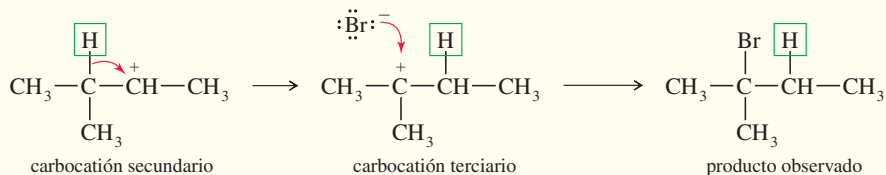


SOLUCIÓN

El alcohol es protonado por el ácido fuerte. Este alcohol secundario protonado pierde agua para formar un carbocatión secundario.



Un desplazamiento de hidruro transforma al carbocatión secundario en un catión terciario más estable. El ataque del bromuro origina el producto observado.



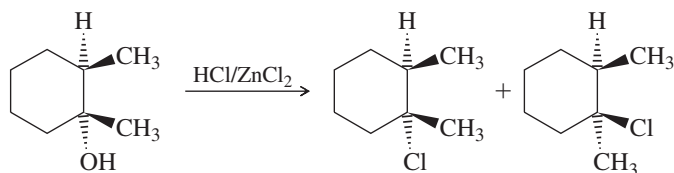
Aunque los reordenamientos generalmente se consideran como reacciones laterales no deseadas, un químico inteligente puede utilizar un reordenamiento para lograr un objetivo sintético. El problema 11-15 muestra cómo la sustitución de un alcohol con reordenamiento puede utilizarse en una síntesis.

PROBLEMA 11-15

El alcohol neopentílico, $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{OH}$, reacciona con HBr concentrado para formar 2-bromo-2-metilbutano, un producto reordenado. Proponga un mecanismo para la formación de este producto.

PROBLEMA 11-16

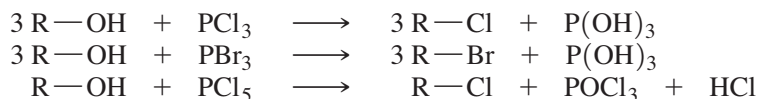
Explique los productos observados en la siguiente reacción de un alcohol con el reactivo de Lucas.



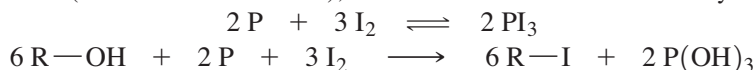
PROBLEMA 11-17

Cuando el *cis*-2-metilciclohexanol reacciona con el reactivo de Lucas, el producto principal es 1-cloro-1-metilciclohexano. Proponga un mecanismo para explicar la formación de este producto.

Diversos haluros de fósforo son útiles para transformar alcoholes en haluros de alquilo. El tribromuro de fósforo, el tricloruro de fósforo y el pentacloruro de fósforo funcionan bien y están disponibles en el mercado.

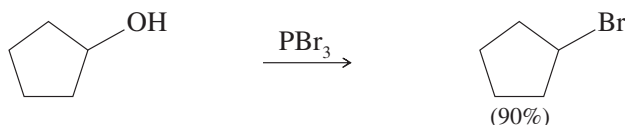
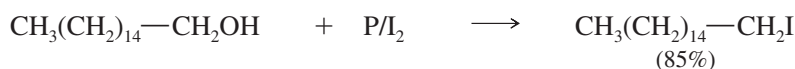
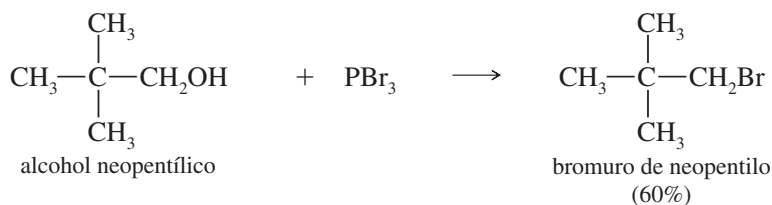


El triyoduro de fósforo no es lo suficientemente estable para ser almacenado, pero puede ser generado *in situ* (en la mezcla de reacción), mediante la reacción de fósforo con yodo.



Los haluros de fósforo producen buenos rendimientos de la mayoría de los haluros de alquilo primarios y secundarios, pero ninguno funciona bien con alcoholes terciarios. Los dos haluros de fósforo utilizados con más frecuencia son el PBr_3 y la combinación fósforo/yodo. El tribromuro de fósforo es el mejor reactivo para convertir un alcohol primario o secundario en el bromuro de alquilo, sobre todo si el alcohol puede reordenarse en un ácido fuerte. Una combinación de fósforo y yodo es de los mejores reactivos para convertir un alcohol primario o secundario en el yoduro de alquilo. Para la síntesis de cloruros de alquilo, el cloruro de tionilo (analizado en la siguiente sección), generalmente produce mejores rendimientos que el PCl_3 o el PCl_5 , en especial con alcoholes terciarios.

Los siguientes ejemplos muestran la conversión de alcoholes primarios y secundarios en bromuros y yoduros mediante el tratamiento con PBr_3 y PI_2



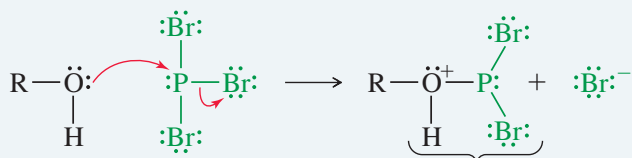
PROBLEMA 11-18

Escriba ecuaciones balanceadas para las tres reacciones anteriores.

Mecanismo de la reacción con trihaluros de fósforo El mecanismo de la reacción de alcoholes con trihaluros de fósforo explica por qué los reordenamientos no son comunes y por qué los haluros de fósforo funcionan mal con alcoholes terciarios. Aquí presentamos el mecanismo utilizando PBr_3 como reactivo; el PCl_3 y PI_3 (generados a partir de fósforo y yodo) reaccionan de forma similar.

MECANISMO 11-3 Reacción de alcoholes con PBr_3

Paso 1: el PBr_3 es un electrófilo fuerte. Un alcohol desplaza al ion bromuro del PBr_3 para formar un excelente grupo saliente.

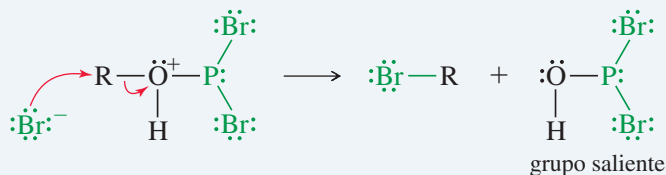


(Continúa)

11-8

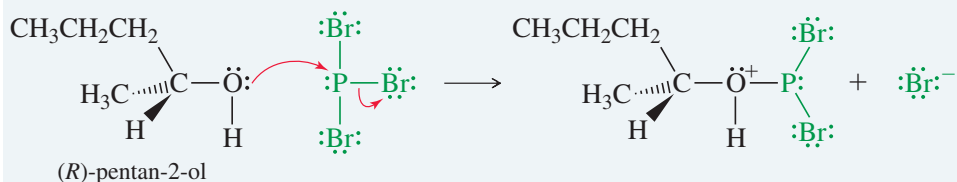
Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo

Paso 2: el bromuro desplaza al grupo saliente para generar el bromuro de alquilo.

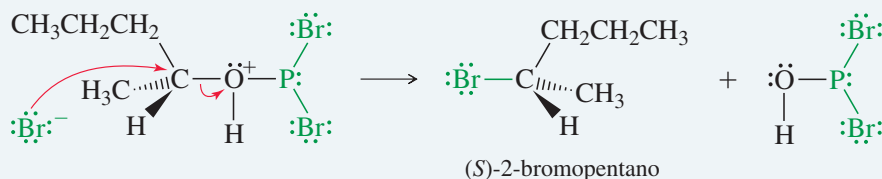


EJEMPLO: reacción de (*R*)-pentan-2-ol con PBr₃

Paso 1: desplazamiento del bromuro y formación de un grupo saliente.



Paso 2: el bromuro desplaza al grupo saliente para formar (*S*)-2-bromopentano.

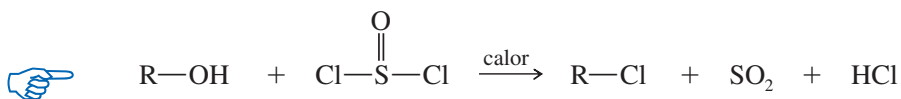


Los reordenamientos no son comunes porque ningún carbocatión está involucrado, por lo que no hay oportunidad para reordenamientos. Este mecanismo también explica el bajo rendimiento con los alcoholes terciarios. El paso final es un desplazamiento S_N2, donde el bromuro ataca por la parte posterior del grupo alquilo. El ataque está impedido si el grupo alquilo es terciario. En el caso de un alcohol terciario, se necesita una ionización para formar un carbocatión. Esta ionización es lenta y puede tener reacciones secundarias.

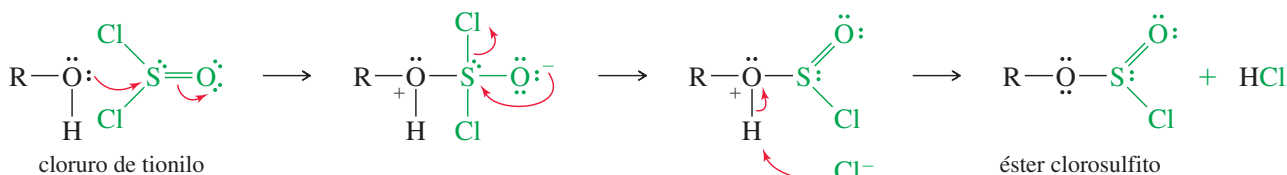
11-9

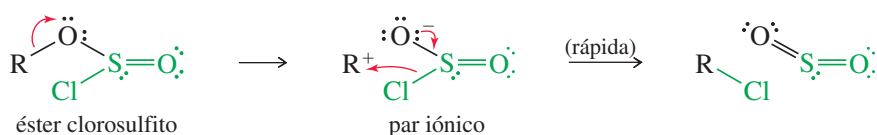
Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo

El cloruro de tionilo (SOCl₂) es el mejor reactivo para convertir un alcohol en un cloruro de alquilo. Los subproductos (SO₂ y HCl gaseosos) abandonan la mezcla de reacción y esto garantiza que no pueda haber reacción inversa.

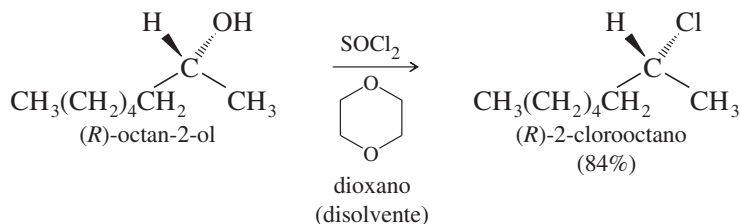


Bajo las condiciones adecuadas, el cloruro de tionilo reacciona a través del mecanismo interesante que resumiremos a continuación. En el primer paso, los electrones no enlazados del átomo de oxígeno hidroxílico atacan al átomo de azufre electrofílico del cloruro de tionilo. Se expulsa un ion cloruro, y un protón se pierde para formar un éster clorosulfito. En el siguiente paso, el éster clorosulfito se ioniza (cuando R = 2° o 3°), y el átomo de azufre rápidamente cede el cloruro al carbocatión. Cuando R es primario, es probable que el cloruro se enlace al carbono, al mismo tiempo que el enlace C—O se rompe.





Este mecanismo se parece al $\text{S}_{\text{N}}1$, excepto que el grupo saliente cede el nucleófilo al carbocatión, lo que en general provoca que se mantenga la configuración como en el siguiente ejemplo. (En condiciones distintas, la retención de la configuración podría no observarse).



Resumen de los mejores reactivos para transformar alcoholes en haluros de alquilo

Clase de alcohol	Cloruro	Bromuro	Yoduro
primario	SOCl_2	PBr_3 o HBr^*	P/I_2
secundario	SOCl_2	PBr_3	P/I_2^*
terciario	HCl	HBr	HI^*

* Sólo funciona en ciertos casos.

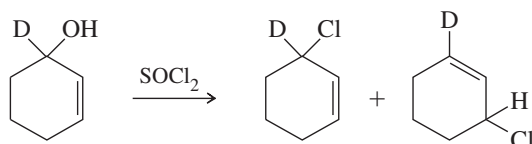
PROBLEMA 11-19

Sugiera cómo convertiría el *trans*-4-metilciclohexanol en

- trans*-1-cloro-4-metilciclohexano.
- cis*-1-cloro-4-metilciclohexano.

PROBLEMA 11-20

En la siguiente reacción se observan dos productos.



- Sugiera un mecanismo para explicar cómo se forman estos dos productos.
- El mecanismo del inciso (a) debe ser diferente al mecanismo usual de la reacción de SOCl_2 con alcoholes. Explique por qué la reacción sigue un mecanismo distinto en este caso.

Consejo para resolver problemas

El cloruro de tionilo reacciona con alcoholes mediante varios mecanismos que dependen del sustrato, el disolvente y la temperatura. Sea cuidadoso al predecir la estructura y estereoquímica de un producto, a menos que conozca el mecanismo real.

PROBLEMA 11-21

Represente las estructuras de los productos que esperaría cuando cada alcohol reacciona con (1) HCl , ZnCl_2 ; (2) HBr ; (3) PBr_3 ; (4) P/I_2 ; (5) SOCl_2

- butan-1-ol
- 2-metilbutan-2-ol
- 2,2-dimetilbutan-1-ol
- cis*-3-metilciclopentanol

Reacciones de deshidratación de alcoholes

11-10 11-10A Formación de alquenos

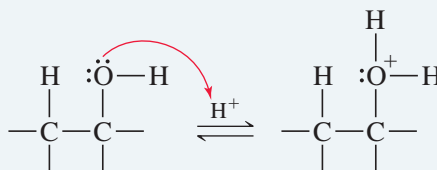
En la sección 7-10 estudiamos el mecanismo de la deshidratación de alcoholes para formar alquenos, junto con otras síntesis de alquenos. La deshidratación requiere un catalizador ácido para protonar al grupo hidroxilo del alcohol y convertirlo en un buen grupo saliente. La pérdida de agua, seguida por la pérdida de un protón, forma el alqueno. Se establece un equilibrio entre reactivos y productos.

MECANISMO 11-4

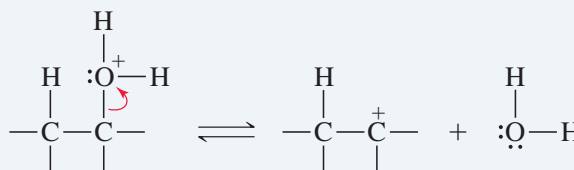
(Repaso): deshidratación de un alcohol catalizada por ácido

La deshidratación resulta de la eliminación E1 del alcohol protonado.

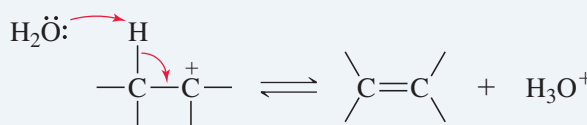
Paso 1: la protonación convierte al grupo hidroxilo en un buen grupo saliente.



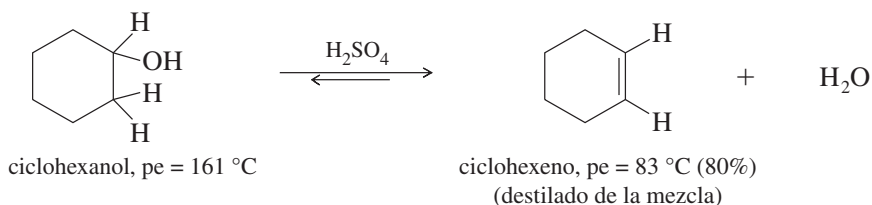
Paso 2: el agua sale y se forma un carbocatión.



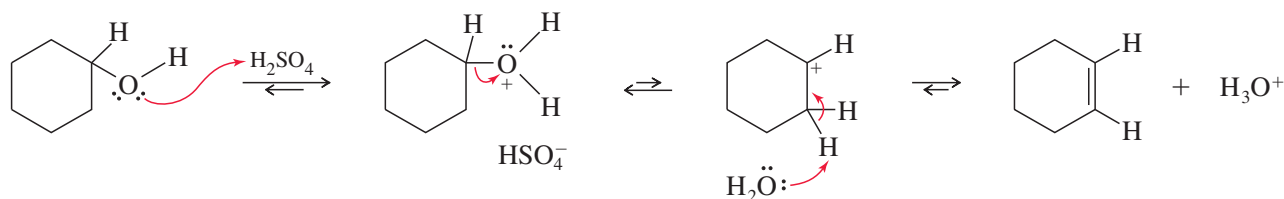
Paso 3: la pérdida de un protón genera el alqueno.



Para desplazar este equilibrio hacia la derecha, eliminamos uno o ambos productos cuando se forman, ya sea destilando los productos fuera de la mezcla de reacción, o adicionando un agente deshidratante para eliminar agua. En la práctica con frecuencia utilizamos una combinación de destilación y un agente deshidratante. El alcohol se mezcla con un ácido deshidratante y la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición. El alqueno hierve a una temperatura menor que el alcohol (ya que el alcohol tiene enlaces por puente de hidrógeno), y el alqueno destila fuera de la mezcla. Por ejemplo,



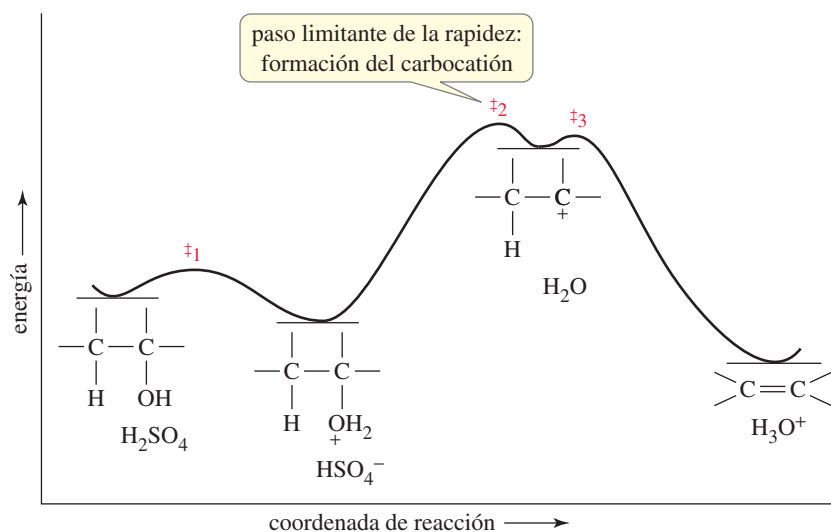
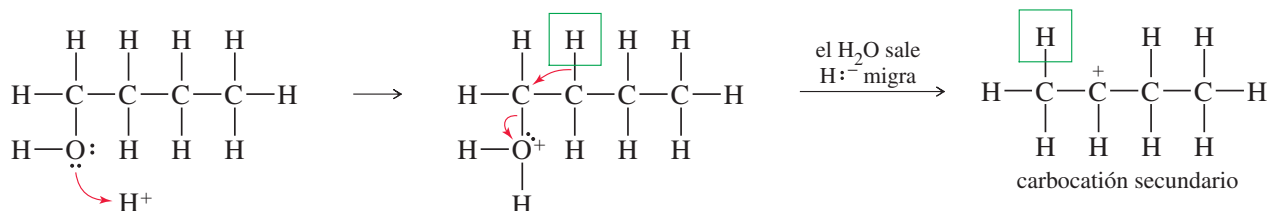
Las deshidrataciones de alcoholes generalmente ocurren a través del mecanismo E1. La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente. El agua sale y se forma un carbocatión. La pérdida de un protón genera el alqueno.



La figura 11-2 muestra el diagrama de energía de reacción para la deshidratación E1 de un alcohol. El primer paso es una protonación moderadamente exotérmica, seguida de una ionización endotérmica, limitante de la rapidez. Una desprotonación rápida y muy exotérmica genera el alqueno. Debido a que el paso limitante de la rapidez es la formación de un carbocatión, la facilidad de la deshidratación depende de la facilidad de formación de los carbocationes: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$. Como en otras reacciones de carbocationes, son comunes los reordenamientos.

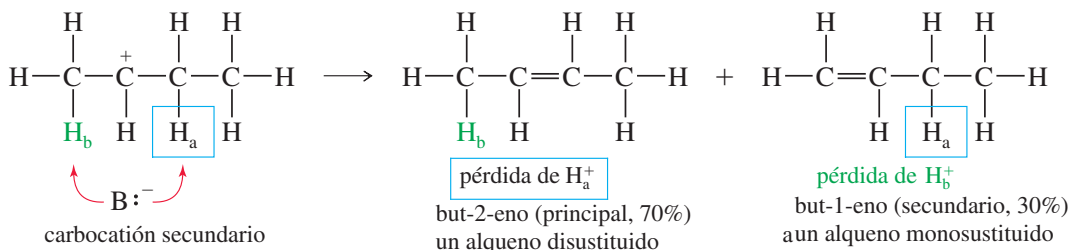
Con los alcoholes primarios, el reordenamiento e isomerización de los productos son tan comunes que la deshidratación catalizada por un ácido rara vez es un buen método para convertirlos en alquenos. El siguiente mecanismo muestra cómo el butan-1-ol experimenta una deshidratación con reordenamiento para dar una mezcla de but-1-eno y but-2-eno. El producto más sustituido, but-2-eno, es el producto principal, de acuerdo con la regla de Zaitsev (sección 6-18).

Ionización del alcohol protonado, con reordenamiento



■ FIGURA 11-2

Diagrama de energía de reacción para la deshidratación de un alcohol.

Pérdida de cualquiera de los protones para generar dos productos

Revisemos la utilidad de la deshidratación y demos las pautas para predecir los productos

1. La deshidratación ocurre en general mediante el mecanismo E1. Pueden ocurrir reordenamientos para formar carbocationes más estables.
2. La deshidratación funciona mejor con alcoholes terciarios y casi bien con alcoholes secundarios. Los reordenamientos y bajos rendimientos son comunes con los alcoholes primarios.
3. (Regla de Zaitsev) Si dos o más alquenos pudieran formarse por la desprotonación del carbocatión, predomina el alqueno más sustituido.

El problema resuelto 11-3 muestra cómo se utilizan estas reglas para predecir los productos de las deshidrataciones. Los carbocationes se representan para mostrar cómo ocurren los reordenamientos y cómo se puede formar más de un producto.

Consejo para resolver problemas

La mayoría de las deshidrataciones de alcoholes sucede mediante mecanismos E1, involucrando la protonación del grupo OH, seguida de la pérdida de agua.

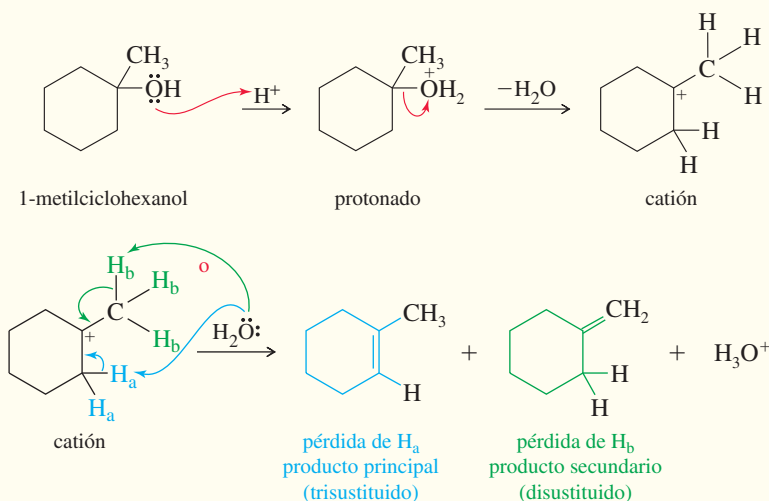
PROBLEMA RESUELTO 11-3

Prediga los productos de la deshidratación, catalizada con ácido sulfúrico, de los siguientes alcoholes.

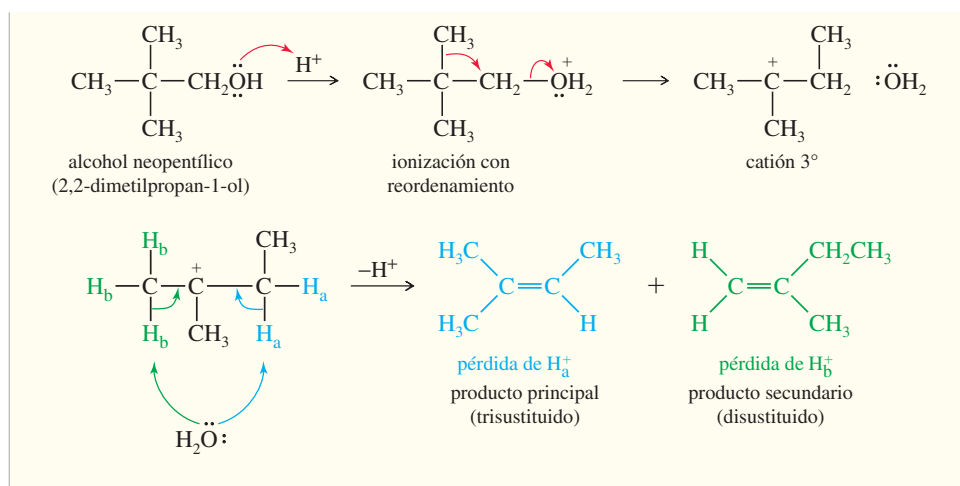
(a) 1-metilciclohexanol (b) alcohol neopentílico

SOLUCIÓN

- (a) El 1-metilciclohexanol reacciona para formar un carbocatión terciario. Un protón puede ser abstraído de cualquiera de los tres átomos de carbono. Los dos átomos secundarios son equivalentes, y la abstracción de un protón de uno de ellos deriva en el enlace doble trisustituido del producto principal. La abstracción de un protón metílico genera el enlace doble disustituido del producto secundario.



- (b) El alcohol neopentílico no puede tan sólo ionizarse para formar un catión primario. Cuando el grupo saliente se va, ocurre un reordenamiento que genera un carbocatión terciario. La pérdida de un protón del carbono secundario adyacente forma el enlace doble trisustituido del producto principal. La pérdida de un protón del grupo metilo genera el enlace doble disustituido del producto secundario.

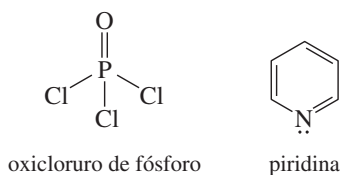
**PROBLEMA 11-22**

Prediga los productos de la deshidratación, catalizada con ácido sulfúrico, de los siguientes alcoholes. Cuando se espere más de un producto, marque los productos principales y secundarios.

- (a) 2-metilbutan-2-ol (b) pentan-1-ol (c) pentan-2-ol
(d) 1-isopropilciclohexanol (e) 2-metilciclohexanol

PROBLEMA 11-23

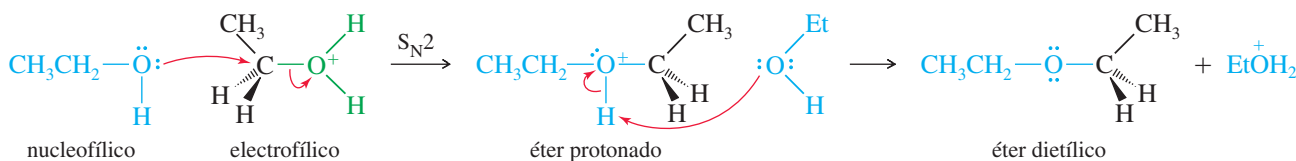
Algunos alcoholes experimentan reordenamientos u otras reacciones secundarias no deseadas cuando se deshidratan en ácido. Los alcoholes pueden deshidratarse en condiciones moderadamente básicas, utilizando oxiclورو de fósforo (POCl_3) en piridina. El alcohol reacciona con el oxiclورو de fósforo de manera muy similar a como lo hace con el cloruro de tosilo (sección 11-5), desplazando un ion cloruro del fósforo para generar un éster diclorofosfato de alquilo. El grupo diclorofosfato es un grupo saliente excepcional. La piridina reacciona como una base con el éster diclorofosfato para generar una eliminación E_2 . Proponga un mecanismo para la deshidratación de ciclohexanol con POCl_3 en piridina.

**Consejo** para resolver problemas

Dibuje el carbocatión, busque posibles reordenamientos y luego considere todas las formas en las que el carbocatión original y cualquier carbocatión reordenado pudieran perder protones para generar alquenos. La regla de Zaitsev normalmente predice el producto principal.

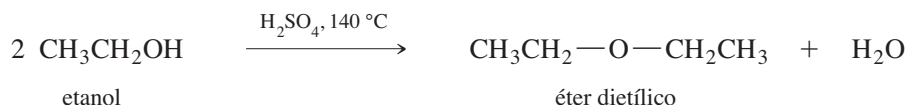
11-10B Deshidratación bimolecular para formar éteres (industriales)

En algunos casos, un alcohol primario protonado puede ser atacado por otra molécula del alcohol y experimentar un desplazamiento $\text{S}_\text{N}2$. La reacción completa es una deshidratación bimolecular para formar un éter. Por ejemplo, el ataque del etanol a una molécula protonada de etanol genera un éter dietílico.

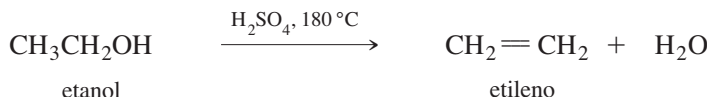


La deshidratación bimolecular puede utilizarse para sintetizar éteres dialquílicos simétricos a partir de alcoholes primarios simples no impedidos. Este método se utiliza en la síntesis

industrial de éter dietílico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{CH}_3$) y éter dimetilo ($\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$). En condiciones de deshidratación ácida, compiten dos reacciones: la eliminación (para formar un alqueno) compite con la sustitución (para formar un éter).



Eliminación para formar el alqueno, una deshidratación unimolecular



PROBLEMA 11-24

Compare los mecanismos de las dos deshidrataciones anteriores del etanol.

¿Cómo podemos controlar estas dos deshidrataciones en competencia? La síntesis de éter (sustitución) muestra dos moléculas de alcohol generando dos moléculas como productos: una de éter dietílico y una de agua. La eliminación muestra una molécula de alcohol generando dos moléculas: una de etileno y una de agua. La eliminación da como resultado un aumento en el número de moléculas y, por lo tanto, un aumento en el desorden (entropía) del sistema. La eliminación tiene un cambio de entropía (ΔS) más positivo que la sustitución, y el término $-T\Delta S$ de la energía libre de Gibbs se vuelve más favorable para la eliminación conforme aumenta la temperatura. La sustitución (para formar el éter) se ve favorecida aproximadamente a 140°C o menos, y la eliminación se ve favorecida a 180°C o más. El éter dietílico se produce de manera industrial calentando etanol con un catalizador ácido a 140°C .

PROBLEMA 11-25

Explique por qué la deshidratación catalizada con un ácido no es un buen método para sintetizar un éter asimétrico como el etilmetil éter, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

En vista del gran número de reacciones que hemos estudiado, puede parecer casi imposible proponer mecanismos para reacciones que jamás ha visto. Conforme adquiera experiencia resolviendo problemas de mecanismos, comenzará a ver similitudes con reacciones conocidas. Veamos cómo se aborda sistemáticamente un problema de mecanismos en la química orgánica. (En el apéndice 4 se encuentra una versión más completa de este método.) Aunque este método de paso a paso no puede resolver todos los problemas de mecanismos, debe ofrecer un punto de partida para que comience a adquirir experiencia y confianza.

Cómo determinar el tipo de mecanismo

Primero, determine qué tipo de condiciones y catalizadores están involucrados. En general, las reacciones pueden clasificarse dependiendo de si involucran (a) electrófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por ácidos), (b) nucleófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por bases), o (c) radicales libres. Estos tres tipos de mecanismos son muy distintos, y lo primero que debe intentar es determinar qué tipo está involucrado.

- (a) En presencia de un ácido fuerte o un reactivo que pueda disociarse para formar un electrófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre electrófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas por ácidos y las reacciones que involucran carbocationes (como la $\text{S}_\text{N}1$, $\text{E}1$ y casi todas las deshidrataciones de alcoholes) pertenecen a esta categoría.
- (b) En presencia de una base fuerte o de un nucleófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre nucleófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas con bases y aquellas que dependen de la fuerza de la base (como la $\text{S}_\text{N}2$ y la $\text{E}2$) generalmente entran en esta categoría.
- (c) Las reacciones por radicales libres necesitan por lo regular un iniciador de radicales libres, como cloro, bromo, NBS o un peróxido. En la mayoría de las reacciones por radicales libres no se necesitan bases o ácidos fuertes.

Una vez que ha determinado qué tipo de mecanismo escribirá, utilice un método sistemático para resolver el problema. En este punto considere principalmente las reacciones electrofílicas que hemos estudiado en capítulos recientes. En el apéndice 4 encontrará sugerencias para representar los mecanismos de reacciones que involucren nucleófilos fuertes y reacciones por radicales libres.

Reacciones que involucran electrófilos fuertes

Cuando esté presente un ácido fuerte o un electrófilo, espere la formación de intermediarios que sean ácidos fuertes y electrófilos fuertes. Los intermediarios catiónicos son comunes. Sin embargo, las bases y nucleófilos en reacciones como ésta en general son débiles. Evite representar carbaniones, iones hidróxido, iones alcóxido y otras bases fuertes; es poco probable que coexistan con ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se transforman en carbocationes u otros electrófilos fuertes mediante la protonación o la reacción con un electrófilo fuerte. Luego el carbocatión u otro electrófilo fuerte reaccionan con un nucleófilo débil como un alqueno o el disolvente.

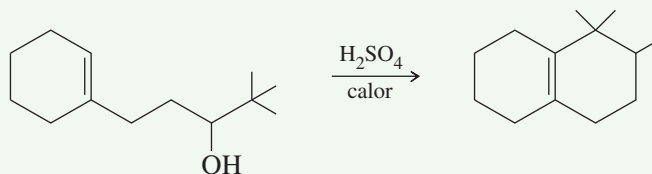
1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida qué átomos de carbono de los productos es probable que se deriven de cuáles átomos de carbono de los reactivos.
2. Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no es el caso, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse en un electrófilo fuerte mediante la protonación de un sitio básico, o la formación de complejos con un ácido de Lewis, o mediante la ionización.
Por ejemplo, la protonación de un alcohol lo convierte en un electrófilo fuerte, el cual puede experimentar un ataque o pérdida de agua para generar un carbocatión, un electrófilo todavía más fuerte. La protonación de un alqueno lo convierte en un carbocatión.
3. Considere cómo un sitio nucleofílico en otro reactivo (o durante una ciclación, en alguna otra parte de la misma molécula) puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Represente el producto de la formación de este enlace.
Si el intermediario es un carbocatión, considere si es probable reordenarlo para formar un enlace en el producto. Si no hay un ataque nucleofílico posible que se encamine a la formación del producto, considere otras formas de convertir uno de los reactivos en un electrófilo fuerte.
4. Considere cómo el producto de un ataque nucleofílico podría convertirse en el producto final (si éste tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivado para formar otro enlace necesario en el producto.
Para mover un protón de un átomo a otro bajo condiciones ácidas (como en una isomerización), intente adicionar un protón a la nueva posición y luego remuévalo de la antigua posición.
5. Represente todos los pasos del mecanismo utilizando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.
Trate de mostrar sólo un paso a la vez.

Errores comunes que debe evitar al representar mecanismos

1. No utilice fórmulas condensadas o de líneas y ángulos para centros de reacción. Dibuje todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo del mecanismo. En reacciones que involucran electrófilos fuertes y condiciones ácidas, es probable que los átomos de carbono con tres enlaces sean carbocationes. Si representa fórmulas condensadas o fórmulas de líneas y ángulos, existe la posibilidad de que coloque mal un átomo de hidrógeno y muestre una especie reactiva en el carbono equivocado.
2. No muestre más de un paso a la vez. No muestre dos o tres enlaces cambiando de posición en un paso, a menos que los cambios en realidad estén concertados (que ocurran simultáneamente). Por ejemplo, la protonación de un alcohol y la pérdida de agua para formar un carbocatión son dos pasos. No debe mostrar al grupo hidroxilo “saltando” del alcohol para unirse con un protón que espera con ansiedad.
3. Recuerde que las flechas curvas representan el *movimiento de electrones*, siempre del nucleófilo (donador de electrones) al electrófilo (aceptor de electrones). Por ejemplo, en la protonación de un enlace doble debe mostrar la flecha apuntando de los electrones del enlace doble hacia el protón; jamás del protón hacia el enlace doble. Evite utilizar una flecha para “señalar” hacia dónde va el protón (u otro reactivo).

PROBLEMA MUESTRA

Para ilustrar el método paso a paso en reacciones que involucran electrófilos fuertes, desarrollaremos un mecanismo que explique la siguiente ciclación:



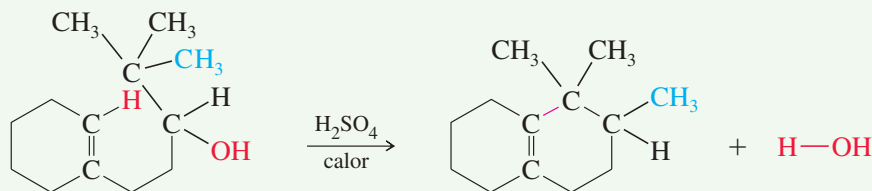
El producto ciclado es un producto secundario en esta reacción. Observe que un problema de mecanismo es diferente a un problema de síntesis: en un problema de mecanismo, estamos limitados a los reactivos proporcionados, y se nos pide explicar cómo estos reactivos forman estos productos bajo las condiciones mencionadas. Además, un problema de mecanismo puede abordar cómo se forma un producto secundario inusual o inesperado.

En presencia de ácido sulfúrico, es claro que éste es un mecanismo catalizado por ácido. Esperamos electrófilos fuertes, intermediarios catiónicos (probablemente carbocationes) y ácidos fuertes. Los carbaniones, iones hidróxido, iones alcóxido y otras bases fuertes y nucleófilos fuertes son poco probables en este caso.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida qué átomos de carbono de los productos es más probable que se deriven de cuáles átomos de carbono de los reactivos.

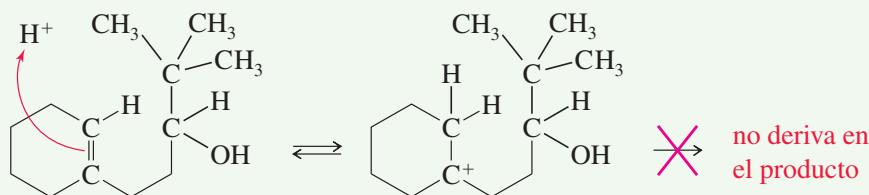
(Continúa)

Al dibujar la materia prima y el producto con todos los sustituyentes de los átomos de carbono afectados, vemos los principales cambios mostrados aquí. Debe perderse un hidrógeno vinílico, formarse un enlace $\text{C}=\text{C}$, moverse un grupo metilo hacia un átomo de carbono y perderse el grupo hidroxilo.

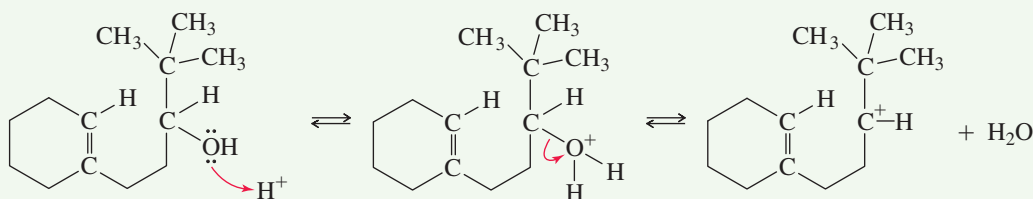


2. Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no es el caso, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse en un electrófilo fuerte mediante la protonación de un sitio básico, o la formación de un complejo con un ácido de Lewis, o mediante la ionización.

La materia prima no es un electrófilo fuerte, por lo que debe ser activado. El ácido sulfúrico podría generar un electrófilo fuerte mediante la protonación del enlace doble o mediante la protonación del grupo hidroxilo. La protonación del enlace doble formaría el carbocatión terciario y activaría el extremo incorrecto del enlace doble. Además, no hay un buen centro nucleofílico en la cadena lateral para atacar este carbocatión para formar el anillo correcto. La protonación del enlace doble no es una opción.

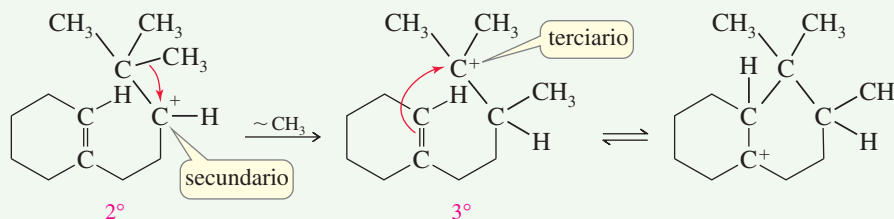


El otro centro básico es el grupo hidroxilo. Un alcohol puede protonarse en el grupo hidroxilo y perder agua para formar un carbocatión.



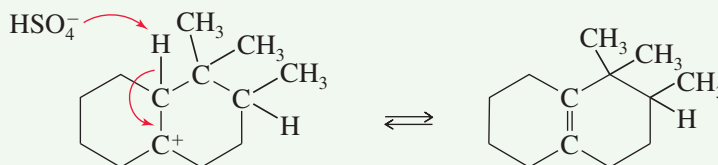
3. Considere cómo un sitio nucleofílico en otro reactivo (o durante una ciclación en alguna otra parte de la misma molécula) puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Represente el producto de la formación de este enlace.

El carbocatión puede ser atacado por los electrones del enlace doble para formar un anillo; sin embargo, la carga positiva se encuentra en el átomo de carbono incorrecto para generar un anillo de seis miembros. Un reordenamiento favorable del carbocatión secundario en uno terciario desplaza la carga positiva hacia el átomo de carbono correcto, y logra el desplazamiento del metilo que identificamos en el paso 1. Un ataque por parte de los electrones (débilmente) nucleofílicos del enlace doble genera el anillo correcto de seis miembros.



4. Considere cómo el producto de un ataque nucleofílico podría convertirse en el producto final (si éste tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

La pérdida de un protón (por el HSO_4^- o H_2O , pero no $-\text{OH}$, el cual no es compatible con ácido) genera el producto observado.



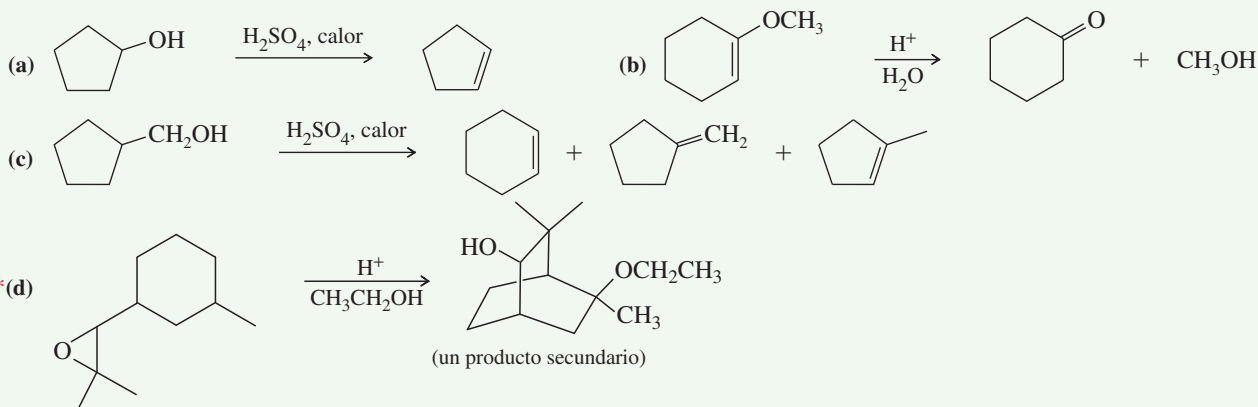
5. Represente todos los pasos del mecanismo utilizando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

La combinación de las últimas ecuaciones que acabamos de escribir produce el mecanismo completo de esta reacción.

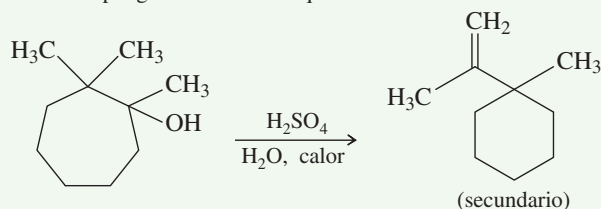
Los siguientes problemas le piden proponer mecanismos para reacciones que involucran electrófilos fuertes. Trabaje con cada uno completando los cinco pasos que acabamos de describir.

PROBLEMA 11-26

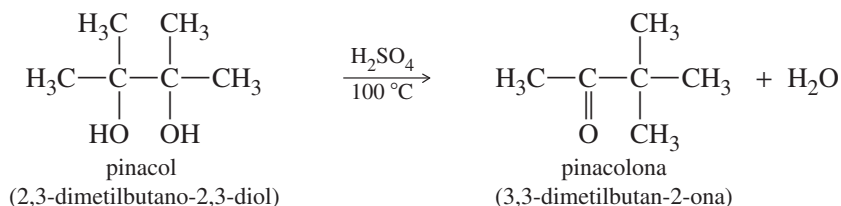
Proponga un mecanismo para cada reacción.

**PROBLEMA 11-27**

Cuando el siguiente cicloheptanol sustituido experimenta una deshidratación, uno de los productos secundarios ha experimentado una contracción de anillo. Proponga un mecanismo que muestre cómo ocurre esta contracción.

**11-11A** Reordenamiento pinacólico

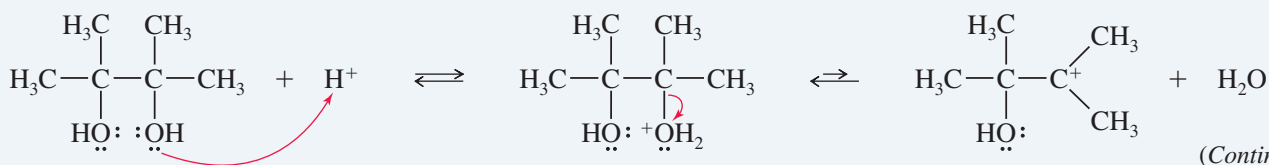
Tomando en cuenta lo que sabe sobre los alcoholes, podemos explicar resultados que parecen extraños a primera vista. La siguiente deshidratación es un ejemplo del **reordenamiento pinacólico**:



El reordenamiento pinacólico es formalmente una deshidratación. La reacción es catalizada por un ácido, y el primer paso es la protonación de uno de los oxígenos hidroxílicos. La pérdida de agua genera un carbocatión terciario, como se espera de cualquier alcohol terciario. La migración de un grupo metilo coloca la carga positiva sobre el átomo de carbono que tiene al segundo grupo —OH, donde los electrones no enlazados del oxígeno ayudan a estabilizar la carga positiva por resonancia. Dicha estabilidad adicional es la fuerza motriz que conduce al reordenamiento, el cual transforma un carbocatión 3° relativamente estable en un carbocatión todavía más estable, gracias a la resonancia. La desprotonación del catión estabilizado por resonancia genera el producto, la pinacolona.

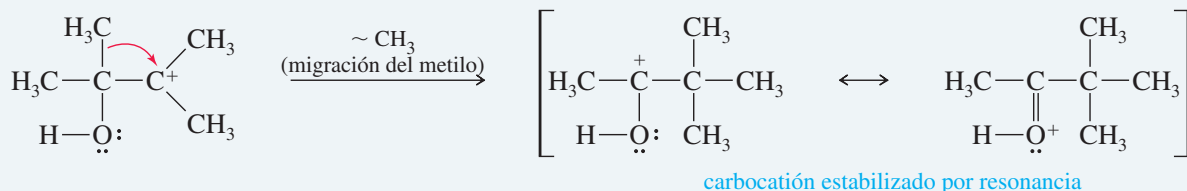
MECANISMO 11-5 Reordenamiento pinacólico

Paso 1: protonación de un grupo hidroxilo. **Paso 2:** la pérdida de agua genera un carbocatión.

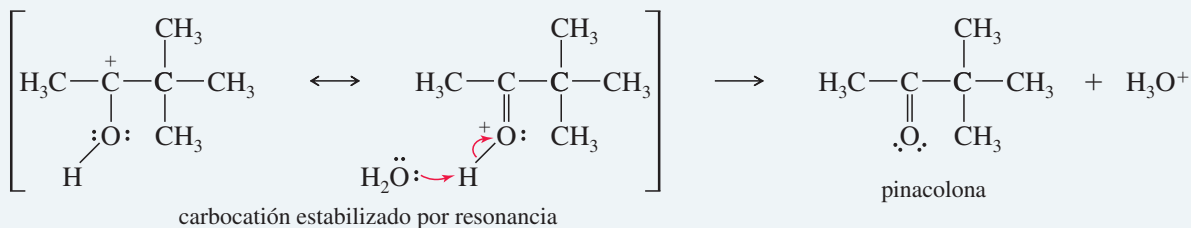
**11-11**

Reacciones exclusivas de los dioles

Paso 3: la migración del metilo forma un carbocatión estabilizado por resonancia.



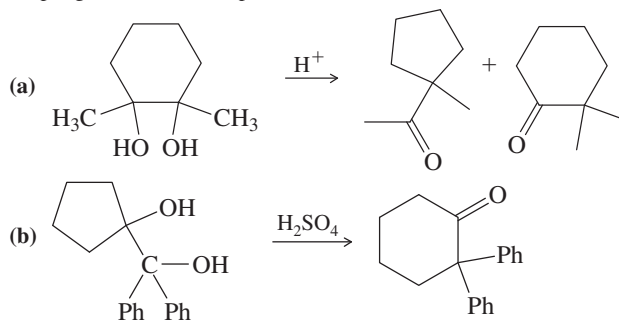
Paso 4: la desprotonación genera el producto.



Los reordenamientos del tipo pinacólico son comunes en las reacciones de dioles catalizadas por ácidos. Uno de los grupos hidroxilo se protona, sale en forma de agua y forma un carbocatión. El reordenamiento produce un catión estabilizado por resonancia con el grupo hidroxilo restante ayudando a estabilizar la carga positiva. El problema 11-28 muestra algunos ejemplos adicionales de reordenamientos pinacólicos.

PROBLEMA 11-28

Proponga un mecanismo para cada reacción.

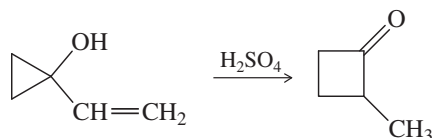


Consejo para resolver problemas

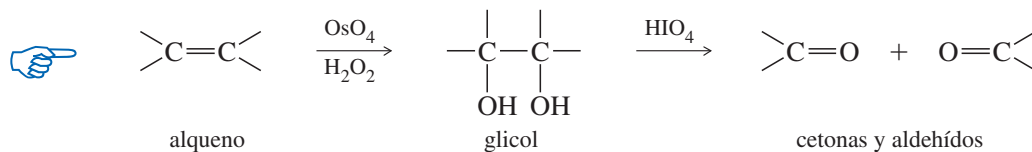
Por analogía con el reordenamiento pinacólico, busque los reordenamientos de carbocationes que muevan la carga + hacia un átomo de carbono carbinol.

PROBLEMA 11-29

La siguiente reacción involucra una materia prima con un enlace doble y un grupo hidroxilo, aunque su mecanismo se parece a un reordenamiento pinacólico. Proponga un mecanismo y señale la parte del mecanismo que se parece a un reordenamiento pinacólico.

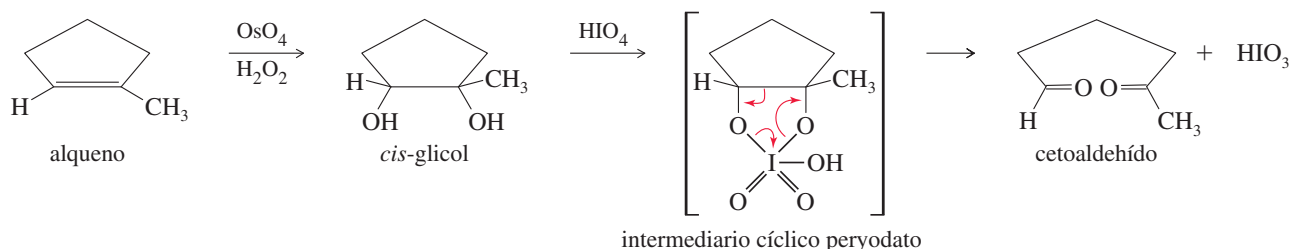


11-11B Ruptura de glicoles con ácido peryódico



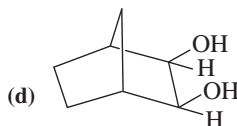
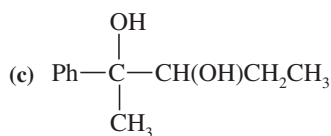
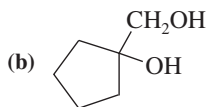
Los 1,2-dioles (glicoles), como los que se forman por la hidroxilación de alquenos, se rompen con ácido peryódico (HIO_4). Los productos son los mismos aldehídos y cetonas que se formarían por la ozonólisis-reducción del alqueno. La hidroxilación, seguida por la ruptura con ácido peryódico, es una alternativa útil a la ozonólisis, y la ruptura con peryodato es útil por sí misma para determinar las estructuras de los azúcares (capítulo 23).

Es probable que la ruptura de un glicol con ácido peryódico involucre un intermediario cíclico peryodato, como el que mostramos aquí.



PROBLEMA 11-30

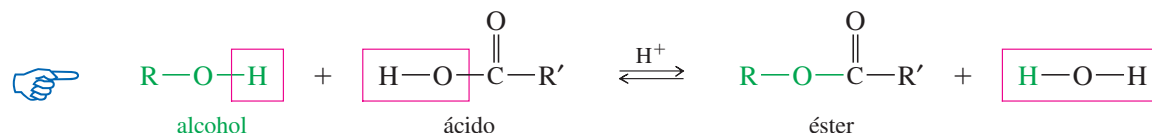
Prediga los productos formados por la ruptura de los siguientes dioles con ácido peryódico.



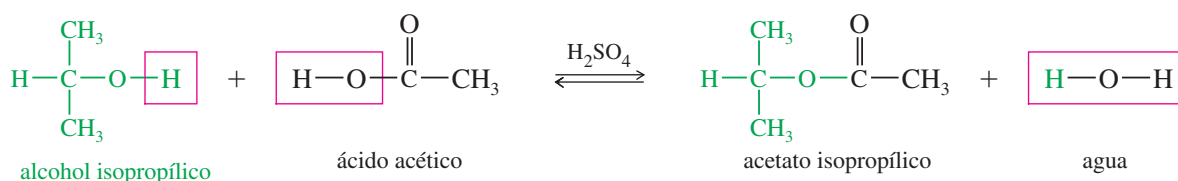
Consejo para resolver problemas

El ácido peryódico rompe un diol para generar los mismos productos que la ozonólisis-reducción (O_3 seguido por Me_2S) del alqueno.

En química orgánica, el término **éster** normalmente se refiere a un éster de un ácido carboxílico, a menos que se especifique algún otro tipo de éster. Al reemplazar el grupo —OH de un ácido carboxílico por el grupo —OR de un alcohol, se produce un éster carboxílico. La siguiente reacción, conocida como **esterificación de Fischer**, muestra la relación del alcohol y el ácido de la izquierda con el éster y el agua de la derecha.



Por ejemplo, si mezclamos alcohol isopropílico con ácido acético y le adicionamos una gota de ácido sulfúrico como catalizador, el resultado es el siguiente equilibrio.

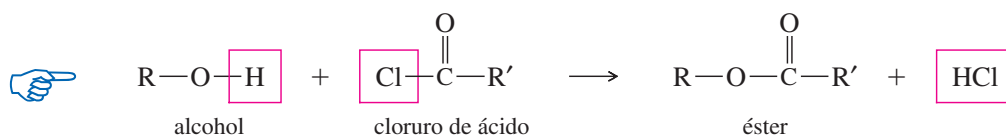


11-12

Esterificación de alcoholes

Los grupos alcohol de los medicamentos con sabor desagradable con frecuencia se transforman en ésteres para enmascarar el sabor. En la mayoría de los casos, el éster tiene un sabor menos desagradable que el del alcohol libre.

Como la esterificación de Fischer es un equilibrio (en general con una constante de equilibrio desfavorable), se necesitan técnicas de ruptura para lograr buenos rendimientos de ésteres. Por ejemplo, podemos utilizar un gran exceso del alcohol o del ácido. Al adicionar un agente deshidratante se elimina el agua (uno de los productos), con lo que hacemos que la reacción tienda hacia la derecha. Sin embargo, existe una forma aún más poderosa para formar un éster sin tener que lidiar con un equilibrio desfavorable. Un alcohol reacciona con un cloruro de ácido en una reacción exotérmica para formar un éster.



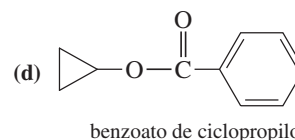
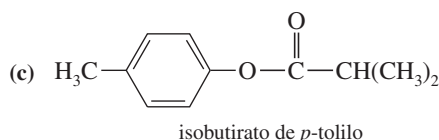
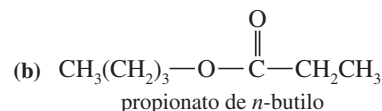
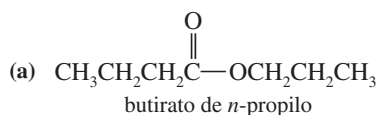
Los mecanismos de estas reacciones que forman derivados de ácido se explican con mecanismos similares en el capítulo 21.

Consejo para resolver problemas

Un éster es una composición de un ácido más un alcohol, con la pérdida de agua.

PROBLEMA 11-31

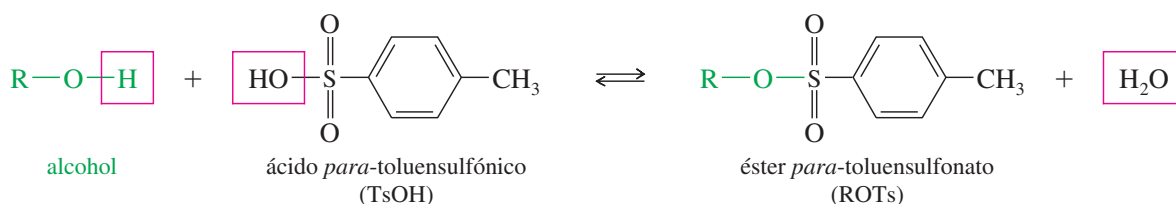
Muestre el alcohol y el cloruro de ácido que se combinan para formar los siguientes ésteres.



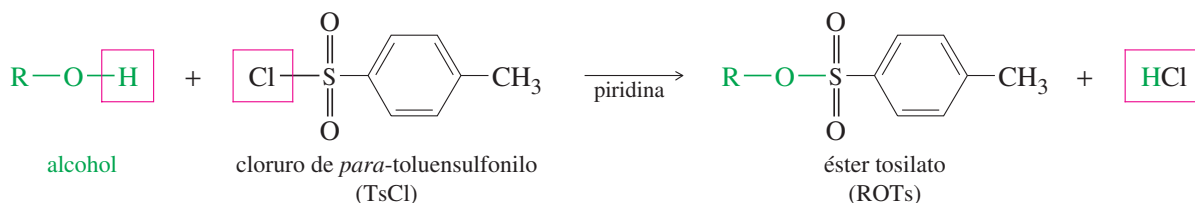
11-13

Ésteres de ácidos inorgánicos

Además de formar ésteres con ácidos carboxílicos, los alcoholes forman **ésteres inorgánicos** con ácidos inorgánicos como el ácido nítrico, sulfúrico y fosfórico. En cada tipo de éster, el grupo alcoxi (—OR) del alcohol sustituye un grupo hidroxilo del ácido, con la pérdida de agua. Ya estudiamos los ésteres tosilato, compuestos por ácido *para*-toluensulfónico y alcoholes (pero preparados utilizando cloruro de tosilato, sección 11-5). Los ésteres tosilato son análogos a los ésteres sulfato (sección 11-13A), los cuales se forman a partir de ácido sulfúrico y alcoholes.

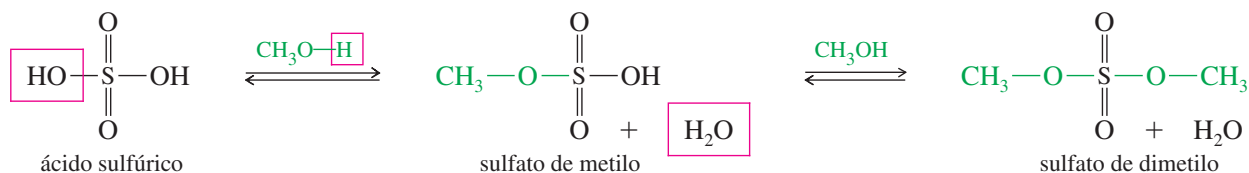


Preparados utilizando cloruro de tosilato

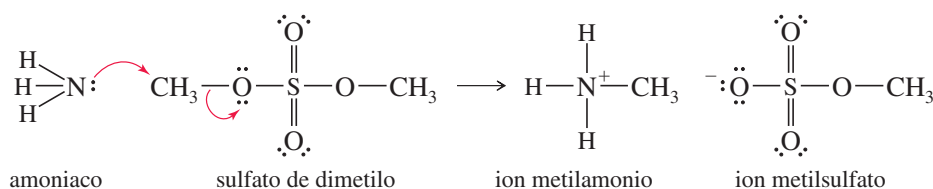


11-13A Ésteres sulfato

Un **éster sulfato** es como un éster sulfonato, excepto que no hay un grupo alquilo enlazado directamente al átomo de azufre. En un éster sulfato de alquilo, los grupos alcoxi están enlazados al azufre a través de átomos de oxígeno. Utilizando metanol como el alcohol,



Los iones sulfato son excelentes grupos salientes. Al igual que los ésteres sulfonato, los ésteres sulfato son buenos electrófilos. Los nucleófilos reaccionan con ésteres sulfato para formar productos alquilados. Por ejemplo, la reacción de sulfato de dimetilo con amoníaco genera una sal sulfato de metilamonio, $\text{CH}_3\text{NH}_3^+ \text{CH}_3\text{OSO}_3^-$.



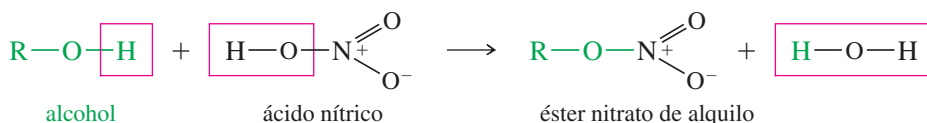
El cuerpo transforma los grupos hidroxilo de algunos medicamentos en sus derivados sulfato para producir compuestos solubles en agua que se desechan con facilidad. La reacción no es tan común como podría ser, debido a la disponibilidad limitada de sulfato inorgánico en el cuerpo.

PROBLEMA 11-32

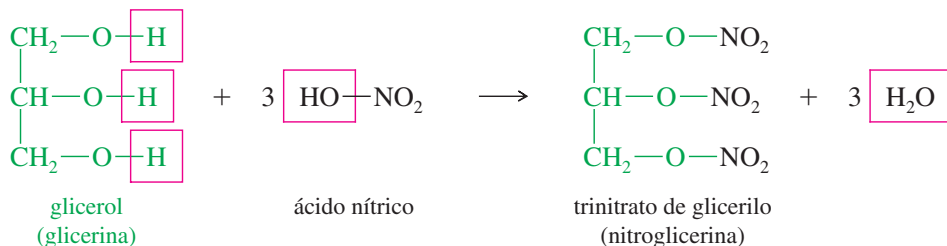
Utilice formas de resonancia de las bases conjugadas para explicar por qué el ácido metansulfónico ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{p}K_a = -2.6$) es un ácido mucho más fuerte que el ácido acético (CH_3COOH , $\text{p}K_a = 4.8$).

11-13B Ésteres nitrato

Los **ésteres nitrato** se forman a partir de alcoholes y ácido nítrico.



El éster nitrato más conocido es la “nitroglicerina”, cuyo nombre sistemático es *trinitrato de glicerilo*. Este compuesto resulta de la reacción de glicerol (propano-1,2,3-triol) con tres moléculas de ácido nítrico.

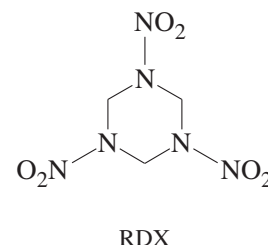
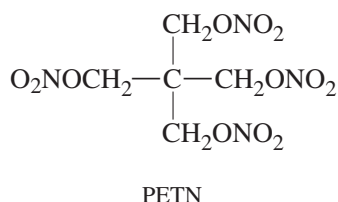
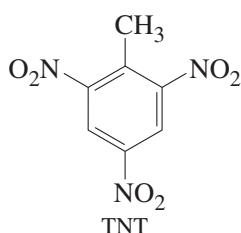
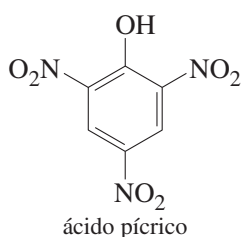


La nitroglicerina, preparada por primera vez en 1847, resultó ser un explosivo mucho más poderoso que la pólvora negra, la cual es una mezcla física de nitrato de potasio, azufre y carbón. En la pólvora negra, el nitrato de potasio es el oxidante, y el azufre y el carbón proporcionan el combustible a oxidarse. La velocidad de una explosión de pólvora negra está limitada



Imagen de Alfred Nobel en 1860, operando el aparato que utilizó para preparar nitroglicerina. Es necesario dar seguimiento a la temperatura y controlarla cuidadosamente durante este proceso, por lo que el banco del operador sólo tiene una pata para asegurar que permanezca despierto.

La nitroglicerina se utiliza para aliviar la angina de pecho, una condición en la que el corazón no recibe suficiente oxígeno. La angina de pecho se caracteriza por un dolor agudo en el pecho, con frecuencia desencadenado por estrés o ejercicio. Los trabajadores de la planta de dinamita Nobel que tenían este padecimiento descubrieron este efecto. Observaron que sus síntomas disminuían cuando iban al trabajo. En la mitocondria, la nitroglicerina se metaboliza en NO (óxido nítrico), el cual regula y controla muchos procesos metabólicos.



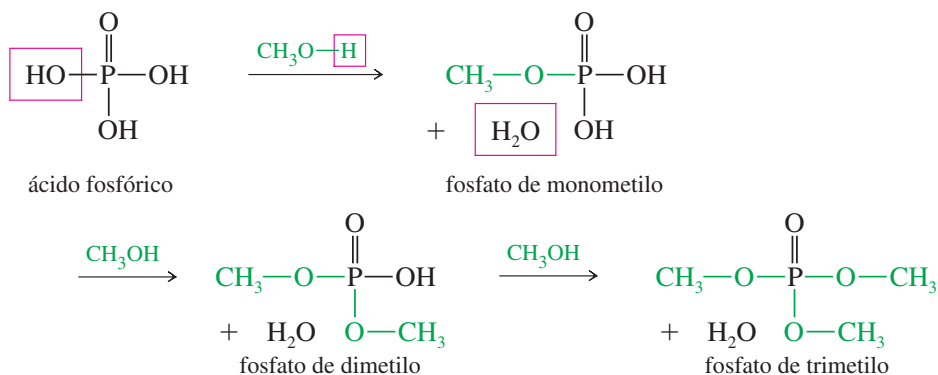
por la rapidez con que el oxígeno de los granos de nitrato de potasio calientes puede difundirse hacia los granos de azufre y carbón. Una explosión de pólvora negra sucede por el rápido aumento de la presión que resulta de la reacción. Para que sea efectiva, la explosión debe ocurrir en confinamiento, como en un cañón o en un petardo.

En el caso de la nitroglicerina, los grupos nitro son los oxidantes y los grupos CH y CH₂ son el combustible a oxidar. Esta asociación íntima de combustible y oxidante permite que la explosión suceda a una velocidad mucho mayor, formando una onda expansiva que se propaga a través del explosivo e inicia la reacción. La onda expansiva puede destruir rocas y otras sustancias sin necesidad de confinamiento. Debido a su poder tan explosivo, la nitroglicerina fue designada como un *alto explosivo*. Se han desarrollado muchos otros altos explosivos, incluido el ácido pícrico, el TNT (trinitrotolueno), el PETN (tetranitrato de pentaeritritol) y el RDX (*research department explosive* o ciclotrimetilentrinitramina). La nitroglicerina y el PETN son ésteres nitrato. El ácido pícrico y el TNT son derivados del nitrobenzeno, no ésteres.

Es peligroso preparar, utilizar y transportar la nitroglicerina pura. La familia de Alfred Nobel era experta en su preparación y uso; sin embargo, su hermano y varios trabajadores murieron por una explosión. En 1886, Nobel descubrió que la nitroglicerina penetra la tierra de diatomeas y forma una mezcla pastosa que puede moldearse en barras que no detonan con tanta facilidad. A estas barras las llamó *dinamita* y fundó la empresa Dynamit Nobel, la cual todavía es una empresa líder en la fabricación de municiones y explosivos. Los premios Nobel se financian con un fondo que se originó con las utilidades de Nobel a partir del negocio de la dinamita.

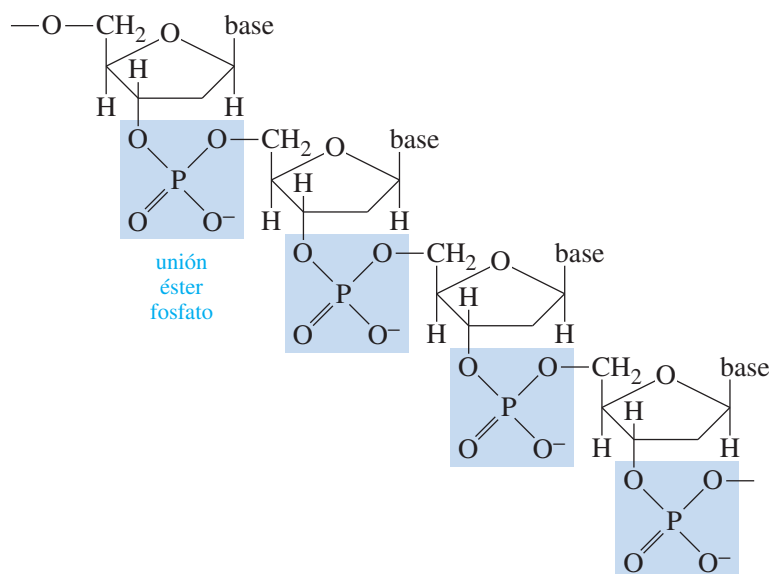
11-13C Ésteres fosfato

Los fosfatos de alquilo están formados por 1 mol de ácido fosfórico combinado con 1, 2 o 3 moles de un alcohol. Por ejemplo, el metanol forma tres **ésteres fosfato**.



Al controlar la formación de ésteres fosfato en proteínas clave, el cuerpo es capaz de regular muchos procesos celulares. Cualquier trastorno en estos procesos de fosforilación puede generar diversos problemas de salud, incluidos el cáncer, la diabetes y la obesidad.

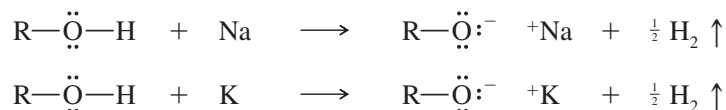
Los ésteres fosfato tienen una función central en la bioquímica. La figura 11-3 ilustra cómo las uniones de éster fosfato componen la columna vertebral de los ácidos nucleicos ARN (ácido ribonucleico) y ADN (ácido desoxirribonucleico). En el capítulo 23 explicaremos estos ácidos nucleicos, los cuales portan la información genética de la célula.



■ FIGURA 11-3

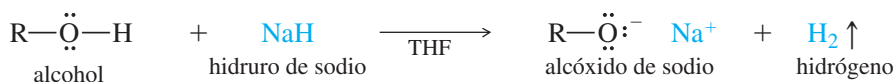
Los grupos éster fosfato enlazan a los nucleótidos individuales en el ADN. La “base” de cada uno de los nucleótidos corresponde a una de las cuatro bases heterocíclicas del ADN (vea la sección 23-20).

En la sección 10-6B aprendimos a eliminar el protón hidroxilo de un alcohol mediante reducción con un metal “activo” como sodio o potasio. Esta reacción genera una sal de sodio o potasio de un **ion alcóxido**, e hidrógeno gaseoso.



La reactividad de los alcoholes frente al sodio o el potasio disminuye en el orden: metilo $> 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$. El sodio reacciona rápido con alcoholes primarios y algunos alcoholes secundarios. El potasio es más reactivo que el sodio y se utiliza comúnmente con alcoholes terciarios y algunos alcoholes secundarios.

Algunos alcoholes reaccionan lentamente tanto con el sodio como con el potasio. En estos casos, una alternativa útil es el hidruro de sodio, generalmente en disolución de tetrahidrofurano. El hidruro de sodio reacciona rápido para formar el alcóxido, incluso con compuestos difíciles.

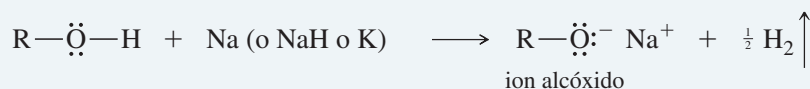


El ion alcóxido es un nucleófilo fuerte, así como una base poderosa. A diferencia del alcohol mismo, el ion alcóxido reacciona con haluros de alquilo primarios y tosilatos para formar **éteres**. Esta reacción general, conocida como **síntesis de Williamson de éteres**, es un desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$. El haluro de alquilo (o tosilato) debe ser primario para que un ataque por la parte posterior no esté impedido. Cuando el haluro de alquilo no es primario, el resultado por lo general es una eliminación.

MECANISMO CLAVE 11-6 Síntesis de Williamson de éteres

Éste es el método más importante para preparar éteres.

Paso 1: forme el alcóxido del alcohol considerando el grupo más impedido.



(Continúa)

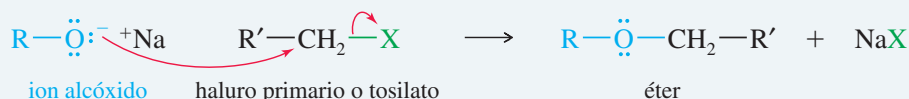
11-14

Reacciones de los alcóxidos



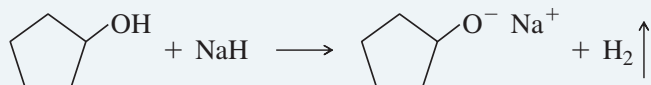
El sodio metálico reacciona vigorosamente con alcoholes primarios simples como el etanol.

Paso 2: el alcóxido desplaza al grupo saliente de un buen sustrato S_N2

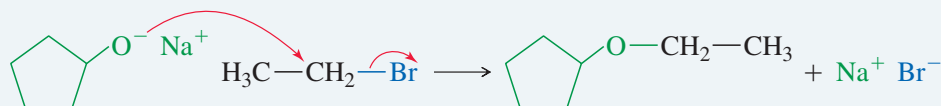


EJEMPLO: síntesis de ciclopentiletil éter

Paso 1: forme el alcóxido del alcohol con el grupo más impedido.



Paso 2: el alcóxido desplaza al grupo saliente de un buen sustrato S_N2.



PROBLEMA: ¿Por qué se elige al grupo ciclohexilo para el alcóxido y al grupo etilo para el haluro? ¿Por qué no utilizar bromuro de ciclohexilo y etóxido de sodio para preparar ciclopentiletil éter?

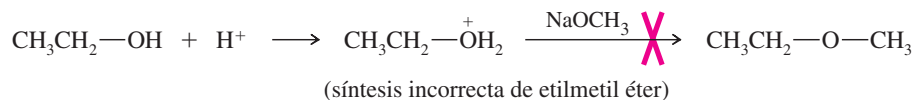
En la síntesis de Williamson de éteres, el haluro de alquilo (o tosilato) debe ser un buen sustrato S_N2 (por lo general primario). Al proponer una síntesis de Williamson, elegimos al grupo alquilo menos impedido para que sea el haluro (o tosilato) y al grupo más impedido para que sea el ion alcóxido.

PROBLEMA 11-33

Una buena síntesis de Williamson de etilmetil éter sería

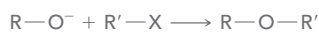


¿Qué está mal en la siguiente síntesis propuesta de etilmetil éter? Primero, el etanol se trata con ácido para protonar el grupo hidroxilo (haciéndolo un buen grupo saliente), y luego se adiciona metóxido de sodio para desplazar el agua.



Consejo para resolver problemas

Cuando utilice la síntesis de Williamson de éteres para preparar R—O—R', elija el grupo alquilo menos impedido para que funcione como el haluro de alquilo (R'—X), ya que será un mejor sustrato S_N2. Elija el grupo alquilo más impedido para formar el alcóxido (R—O[−]), ya que es menos sensible al impedimento estérico durante la reacción.



PROBLEMA 11-34

- Muestre cómo se puede utilizar el etanol y ciclohexanol para sintetizar al ciclohexiletil éter (tosilación seguida de la síntesis de Williamson de éteres).
- ¿Por qué no podemos sintetizar este producto simplemente mezclando dos alcoholes, adicionando algo de ácido sulfúrico y calentando?

PROBLEMA 11-35

Un estudiante quería utilizar la síntesis de Williamson de éteres para preparar (R)-2-etoxibutano. Recordó que la síntesis de Williamson involucra un desplazamiento S_N2, el cual ocurre con inversión de la configuración. Ordenó una botella de (S)-butan-2-ol para su materia prima quiral. También recordó que el S_N2 funciona mejor en haluros primarios y tosilatos, por lo que preparó tosilato de etilo y (S)-2-butoxido de sodio. Después de calentar juntos estos reactivos, obtuvo un excelente rendimiento de 2-etoxibutano.

- (a) ¿Qué enantiómero del 2-etoxibutano obtuvo? Explique cómo resultó este enantiómero a partir de la reacción S_N2 de tosilato de etilo con (*S*)-2-butóxido de sodio.
- (b) ¿Cuál hubiera sido la mejor síntesis del (*R*)-2-etoxibutano?
- (c) ¿Cómo puede este estudiante transformar el resto de su botella de (*S*)-butan-2-ol en (*R*)-2-etoxibutano?

PROBLEMA 11-36

Los aniones de fenoles (iones fenóxido) pueden utilizarse en la síntesis de Williamson de éteres, en especial con reactivos alquilantes muy reactivos como el sulfato de dimetilo. Utilizando fenol, sulfato de dimetilo y otros reactivos necesarios, muestre cómo sintetizaría el fenilmetil éter.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

SÍNTESIS DE MÚLTIPLES PASOS

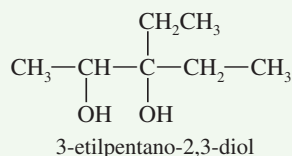
Los químicos utilizan la síntesis orgánica tanto para preparar grandes cantidades de compuestos naturales útiles, como para inventar compuestos totalmente nuevos con propiedades y efectos biológicos mejorados. La resolución de problemas de síntesis también sirve como uno de los mejores métodos para desarrollar un dominio firme de la química orgánica. La planeación de una síntesis práctica de múltiples pasos requiere un conocimiento funcional de las aplicaciones y las limitaciones de una variedad de reacciones orgánicas. Con frecuencia utilizaremos problemas de síntesis para revisar y reforzar las reacciones que hemos estudiado.

Utilizamos un método sistemático para resolver problemas de síntesis de varios pasos, trabajando hacia atrás, en la dirección de la “retrosíntesis”. Comenzamos estudiando la molécula objetivo y consideramos qué reacciones finales podrían utilizarse para crearla a partir de compuestos intermediarios más simples. La mayoría de las síntesis necesitan la comparación de dos o más rutas y los intermediarios involucrados. Al final, este análisis retrosintético debe llevarnos de nuevo a las materias primas que están disponibles, o que satisfacen los requerimientos definidos en el problema.

Ahora podemos ampliar nuestro análisis sistemático hacia problemas que involucran alcoholes y reacciones de Grignard. Como ejemplos, consideramos las síntesis de un diol acíclico y un ciclohexano disustituido, concentrándonos en los pasos cruciales que forman los esqueletos de carbono y generan los grupos funcionales finales.

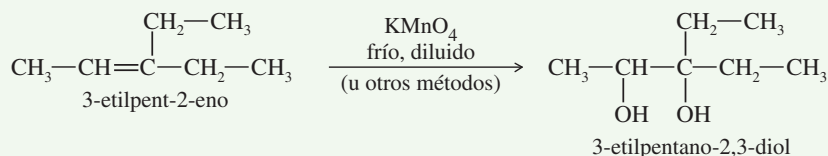
PROBLEMA MUESTRA

Nuestro primer problema es sintetizar 3-etilpentano-2,3-diol a partir de compuestos que contengan no más de tres átomos de carbono.



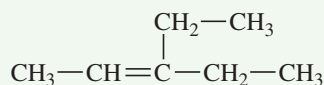
1. Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto objetivo.

El compuesto es un diol vecinal (glicol) que contiene siete átomos de carbono. Los glicoles comúnmente se preparan mediante la hidroxilación de alquenos, y este glicol podría prepararse a través de la hidroxilación de 3-etilpent-2-eno, el cual se transforma de manera efectiva en el compuesto objetivo.



2. Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas (si se especifican), y vea cómo sus esqueletos podrían ensamblarse para formar el compuesto objetivo.

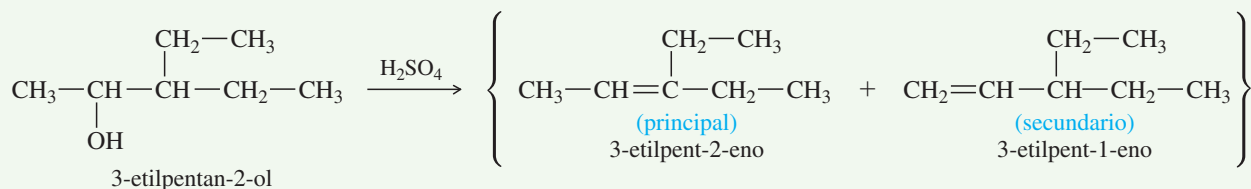
La limitación es que las materias primas deben contener no más de tres átomos de carbono. Para formar un producto de 7 carbonos se necesitan al menos tres fragmentos, probablemente un fragmento de 3 carbonos y dos fragmentos de 2 carbonos. Se necesitará un grupo funcional que pueda transformarse en un alqueno ya sea en el C2 o en el C3 de la cadena, ya que el 3-etilpent-2-eno tiene un enlace doble entre el C2 y el C3.



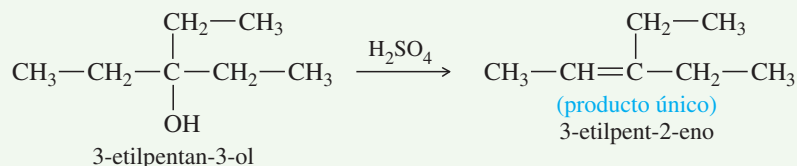
3. Compare los métodos para ensamblar el esqueleto de carbono del compuesto objetivo. ¿Cuál proporciona un intermediario clave con el esqueleto de carbono correcto y los grupos funcionales posicionados adecuadamente para lograr la funcionalidad de la molécula objetivo?

(Continúa)

En este punto, la reacción de Grignard es el método más poderoso para ensamblar un esqueleto de carbono, y los reactivos de Grignard pueden utilizarse para preparar alcoholes primarios, secundarios y terciarios (sección 10-9). El alcohol secundario 3-etilpentan-2-ol tiene su grupo funcional en el C2, y el alcohol terciario 3-etilpentan-3-ol lo tiene en el C3. Cualquiera de estos alcoholes puede sintetizarse por medio de una reacción de Grignard adecuada, pero el 3-etilpentan-2-ol puede deshidratarse y formar una mezcla de productos. Derivado de su simetría, el 3-etilpentan-3-ol se deshidrata para formar sólo el alqueno deseado, el 3-etilpent-2-eno. Además se deshidrata con mayor facilidad debido a que es un alcohol terciario.

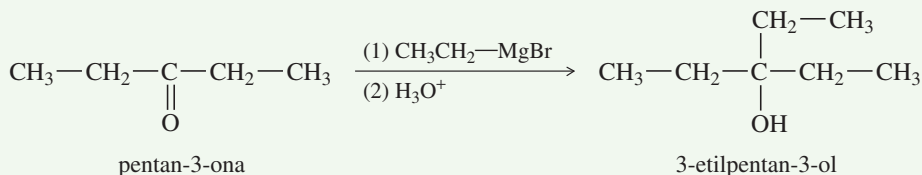


Síntesis preferida:

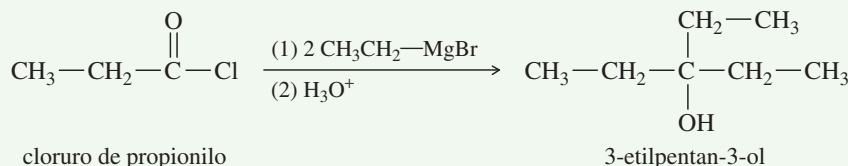


4. Regrédese tantos pasos como sea necesario, compare métodos para sintetizar los reactivos necesarios para ensamblar el intermediario clave. (Este proceso puede implicar escribir varias secuencias de reacción posibles y evaluarlas, teniendo en mente las materias primas especificadas).

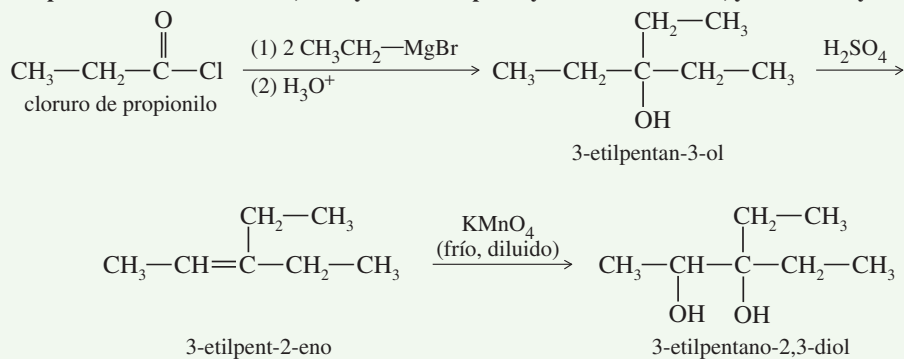
El intermediario clave, 3-etilpentan-3-ol, es sólo metanol sustituido por tres grupos etilo. El último paso de su síntesis debe adicionar un grupo etilo. La adición de bromuro de etilmagnesio a la pentan-3-ona forma el 3-etilpentan-3-ol.



La síntesis de pentan-3-ona a partir de un fragmento de tres carbonos y un fragmento de dos carbonos necesita varios pasos (vea el problema 11-37). Tal vez hay una mejor alternativa si consideramos que el intermediario clave tiene tres grupos etilo en un átomo de carbono carbinol. En una reacción de Grignard con un cloruro de ácido o un éster, pueden adicionarse dos grupos alquilo similares (sección 10-9D). La adición de dos moles de bromuro de etilmagnesio a un cloruro de ácido de tres carbonos, forma el 3-etilpentan-3-ol.



5. Resuma la síntesis completa en el sentido directo; incluya todos los pasos y todos los reactivos, y revise si hay errores u omisiones.



(Continúa)

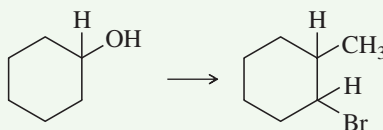
PROBLEMA 11-37

Para practicar los pasos anteriores de una síntesis de múltiples pasos, desarrolle las síntesis de

- (a) pentan-3-ona a partir de alcoholes que contengan no más de tres átomos de carbono.
 (b) 3-etilpentan-2-ona a partir de compuestos que contengan no más de tres átomos de carbono.

PROBLEMA MUESTRA

Como otro ejemplo del método sistemático para síntesis de múltiples pasos, consideremos la síntesis de 1-bromo-2-metilciclohexano a partir del ciclohexanol.



1. Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto objetivo.

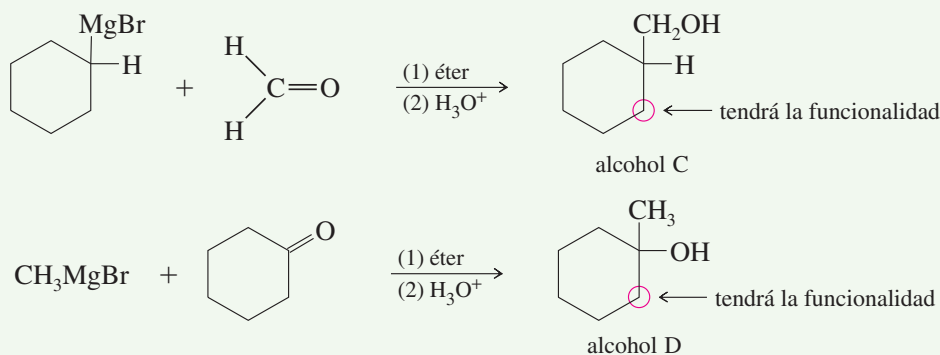
El esqueleto tiene siete átomos de carbono: un anillo de ciclohexilo con un grupo metilo. Es un bromuro de alquilo, con el átomo de bromo en un átomo de carbono del ciclo eliminado del grupo metilo.

2. Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas (si se especifican), y vea cómo sus esqueletos podrían ensamblarse para formar el compuesto objetivo.

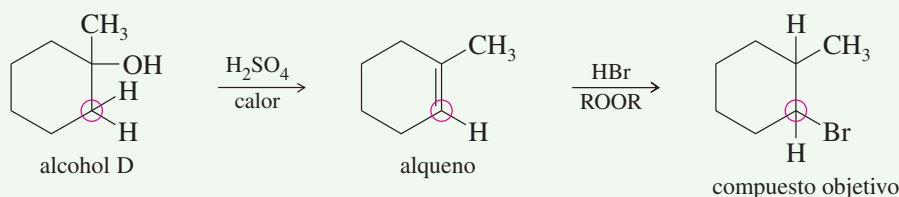
El compuesto inicial sólo tiene seis átomos de carbono. Entonces, se supone que el grupo metilo debe adicionarse en el grupo funcional. No hay restricciones con respecto al reactivo metilante, pero debe proporcionar un producto con un grupo funcional que pueda convertirse en un haluro adyacente.

3. Compare métodos para ensamblar el esqueleto de carbono para determinar cuáles proporcionan un intermediario clave con el esqueleto de carbono correcto y los grupos funcionales en las posiciones adecuadas para lograr la funcionalidad de la molécula objetivo.

Una vez más, la mejor opción es una reacción de Grignard, pero hay dos reacciones posibles que forman el esqueleto del metilciclohexano. Un reactivo de Grignard ciclohexilo puede adicionarse al formaldehído, o un reactivo de Grignard metilo puede adicionarse a la ciclohexanona. (Hay otras posibilidades, pero ninguna que sea más directa).

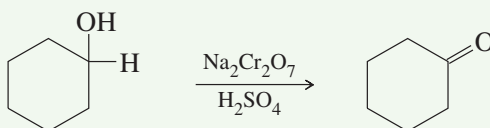


Ninguno de los productos tiene su grupo funcional alcohol en el átomo de carbono que está funcionalizado en el compuesto objetivo. El alcohol C necesita funcionalizarse a dos átomos de carbono, pero el alcohol D necesita que se funcionalice a sólo un átomo de carbono de distancia. Convertir el alcohol D en un alqueno produce la funcionalidad en el átomo de carbono correcto. La adición antiMarkovnikov de HBr transforma el alqueno en un haluro de alquilo con el átomo de bromo en el átomo de carbono correcto.



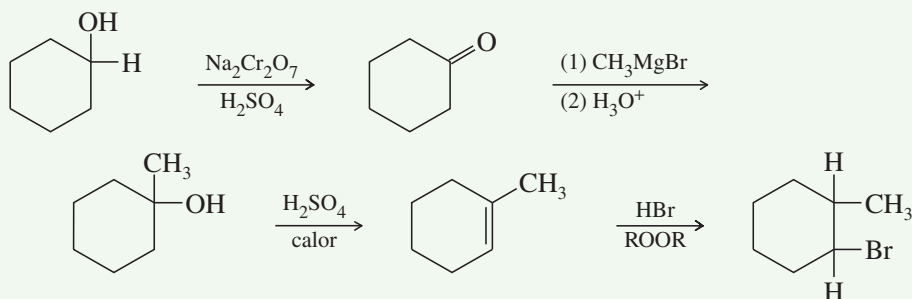
4. Regrészese tantos pasos como sea necesario; compare métodos para sintetizar los reactivos necesarios para ensamblar el intermediario clave.

Todo lo que queda es preparar ciclohexanona mediante la oxidación del ciclohexanol.



(Continúa)

5. Resuma la síntesis completa en el sentido directo; incluya todos los pasos y todos los reactivos, y revise si hay errores u omisiones.



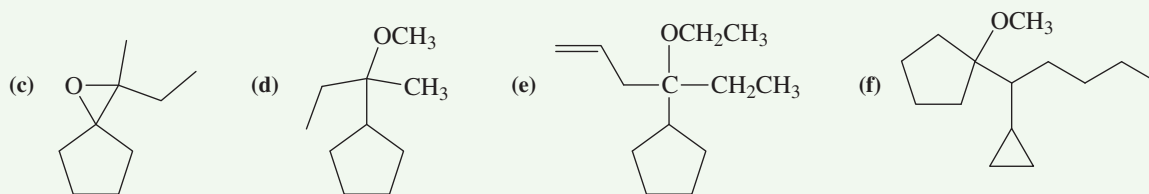
El problema 11-38 le dará práctica en la síntesis de múltiples pasos y en el uso de alcoholes como intermediarios.

PROBLEMA 11-38

Desarrolle las síntesis de los siguientes compuestos. Como materias primas puede utilizar el ciclopentanol, alcoholes que contengan no más de cuatro átomos de carbono y cualesquier reactivos y disolventes comunes.

(a) *trans*-ciclopentano-1,2-diol

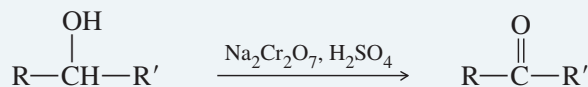
(b) 1-cloro-1-etilciclopentano



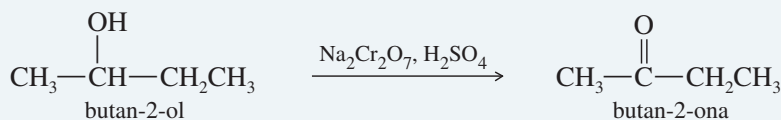
RESUMEN Reacciones de los alcoholes

1. Reacciones de oxidación-reducción

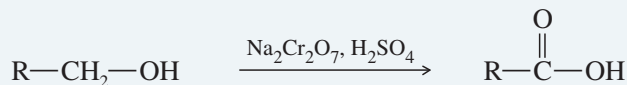
a. *Oxidación de alcoholes secundarios para formar cetonas* (sección 11-2A)



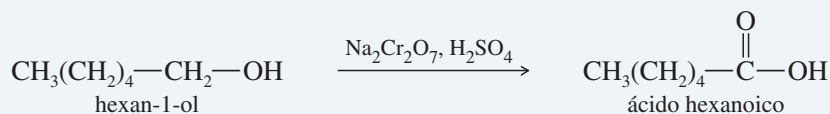
Ejemplo



b. *Oxidación de alcoholes primarios para formar ácidos carboxílicos* (sección 11-2B)



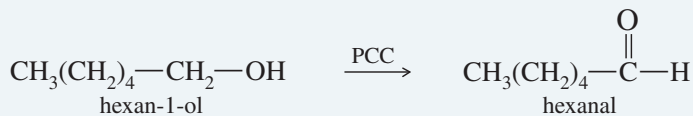
Ejemplo



c. *Oxidación de alcoholes primarios para formar aldehídos* (sección 11-2B)

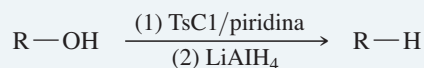


Ejemplo

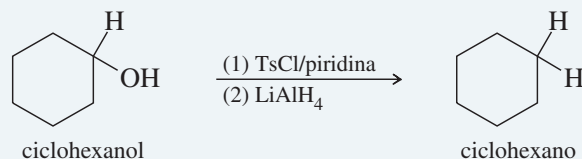


(Continúa)

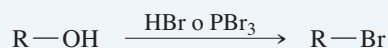
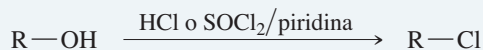
d. Reducción de alcoholes para obtener alcanos (sección 11-6)



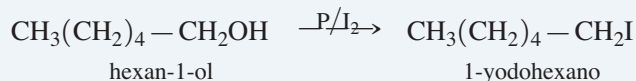
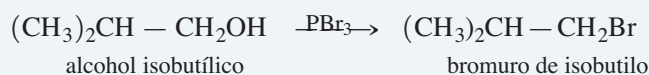
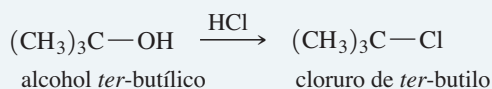
Ejemplo

2. Ruptura del grupo hidroxilo del alcohol $\text{—C—}\ddot{\text{O}}\text{—H}$

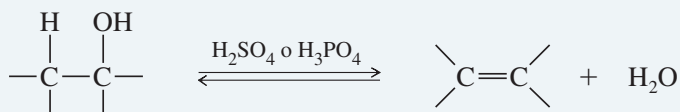
a. Conversión de alcoholes en haluros de alquilo (secciones 11-7 a 11-9)



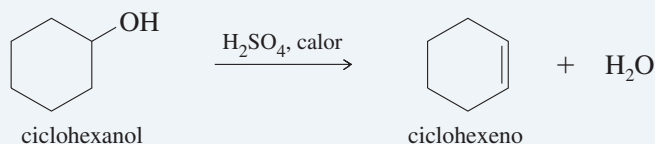
Ejemplos



b. Deshidratación de alcoholes para formar alquenos (sección 11-10A)



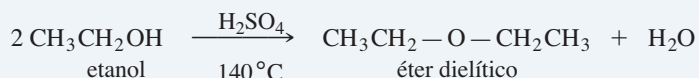
Ejemplo



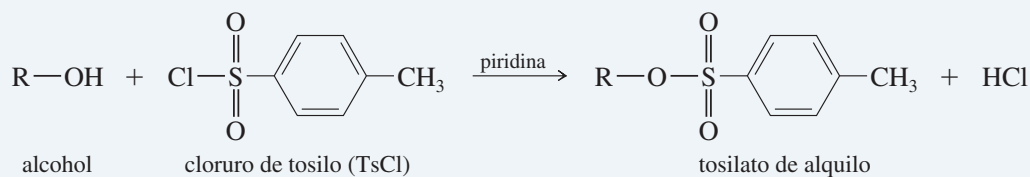
c. Deshidratación industrial de alcoholes para formar éteres (sección 11-10B)



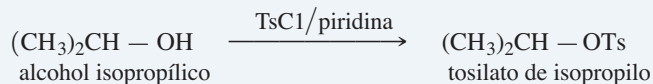
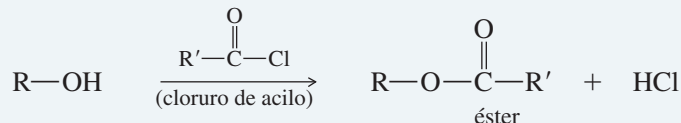
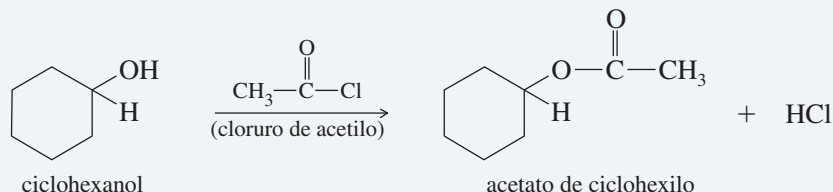
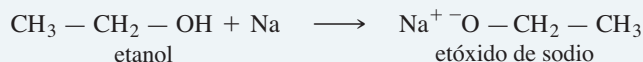
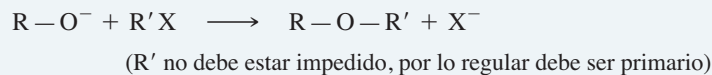
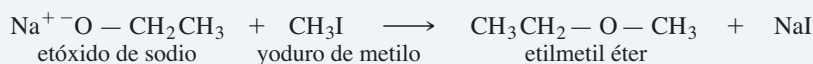
Ejemplo

3. Ruptura del protón hidroxilo —C—O—H

a. Tosilación (sección 11-5)



(Continúa)

Ejemplob. *Acilación para formar ésteres* (sección 11-12)*Ejemplo*c. *Desprotonación para formar un alcóxido* (sección 11-14)*Ejemplo*d. *Síntesis de Williamson de éteres* (secciones 11-14 y 14-5)*Ejemplo*

11

Glosario

alcohol deshidrogenasa (ADH) Enzima utilizada por células vivas para catalizar la oxidación de alcohol etílico y formar acetaldehído. (p. 471)

aldehído deshidrogenasa (ALDH) Enzima utilizada por células vivas para catalizar la oxidación de acetaldehído y formar ácido acético. (p. 471)

clorocromato de piridinio (PCC) Complejo de óxido de cromo (VI) con piridina y HCl. El PCC oxida alcoholes primarios en aldehídos sin llegar a oxidarlos hasta ácidos carboxílicos. (p. 468)

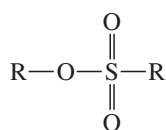
dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) Reactivo biológico oxidante/reductor que funciona junto con enzimas como el alcohol deshidrogenasa. (p. 471)

éster Derivado de un ácido, formado por la reacción de un ácido con un alcohol con la pérdida de agua. Los ésteres más comunes son los carboxílicos (o ésteres carboxilato), formados por ácidos carboxílicos y alcoholes. (p. 493)

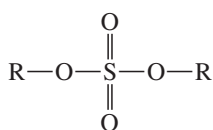
éster tosilato (R—OTs) Éster generado por un alcohol y un ácido *para*-toluensulfónico. Al igual que los iones haluro, el anión tosilato es un muy buen grupo saliente. (p. 473)

ésteres inorgánicos Compuestos derivados de alcoholes y ácidos inorgánicos con la pérdida de agua. (p. 494)

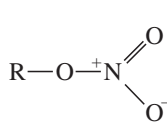
Algunos ejemplos son



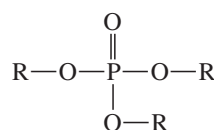
ésteres sulfonato



ésteres sulfato

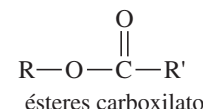


ésteres nitrato



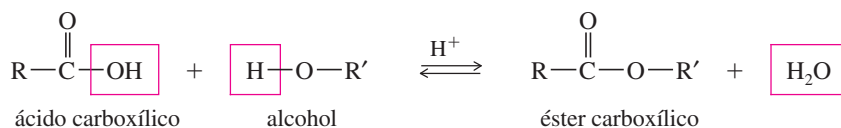
ésteres fosfato

Como comparación:



ésteres carboxilato

esterificación de Fischer: reacción catalizada por ácido de un alcohol con un ácido carboxílico para formar un éster. (p. 493)



ácido carboxílico

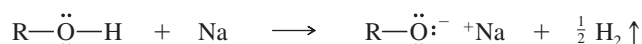
alcohol

éster carboxílico

éter Compuesto que contiene un átomo de oxígeno enlazado a dos grupos alquilo o arilo. (p. 487)

glicol Sinónimo de **diol**. El término “glicol” se aplica de forma más común a los 1,2-dioles, también conocidos como **dioles vecinales**. (p. 491)

ion alcóxido Anión formado mediante la desprotonación de un alcohol. (p. 497)



oxidación Pérdida de H_2 ; adición de O u O_2 ; adición de X_2 (halógenos). O bien, un aumento en el número de enlaces con el oxígeno o halógenos, o una disminución en el número de enlaces con el hidrógeno. (p. 464)

oxidación de Swern Oxidación moderada utilizando DMSO y cloruro de oxalilo, que puede oxidar alcoholes primarios en aldehídos y alcoholes secundarios en cetonas. (p. 469)

prueba de Lucas Prueba utilizada para determinar si un alcohol es primario, secundario o terciario. La prueba mide la rapidez de reacción con el **reactivo de Lucas**, ZnCl_2 , en HCl concentrado. Los alcoholes terciarios reaccionan rápido (segundos), los secundarios reaccionan más lentamente (minutos) y los primarios lo hacen muy lentamente (horas). (p. 478)

reactivo de ácido crómico (H_2CrO_4) Disolución formada por la adición de dicromato de sodio o potasio (y una pequeña cantidad de agua) en ácido sulfúrico concentrado. (p. 466)

prueba del ácido crómico: cuando un alcohol primario o secundario se calienta con el reactivo de ácido crómico, el color naranja cambia a verde o azul. Un compuesto no oxidable (como un alcohol terciario, una cetona o un alcano) no produce un cambio de color. (p. 468)

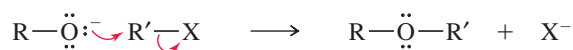
reactivo de Collins ($\text{CrO}_3 \cdot 2$ piridina) Complejo de óxido de cromo (VI) con piridina, utilizado para oxidar alcoholes primarios de forma selectiva para formar aldehídos. (p. 469)

reactivo de Jones Disolución poco concentrada de ácido crómico en acetona, utilizado para oxidar alcoholes. (p. 469)

reducción Adición de H^2 (o H^-); pérdida de X_2 (halógenos). O bien, una disminución en el número de enlaces con el oxígeno o halógenos, o un aumento en el número de enlaces con el hidrógeno. (p. 464)

reordenamiento pinacólico Deshidratación de un glicol en la que uno de los grupos migra para generar una cetona. (p. 491)

síntesis de Williamson de éteres Reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un ion alcóxido y un haluro de alquilo primario o tosilato. El producto es un éter. (p. 497)



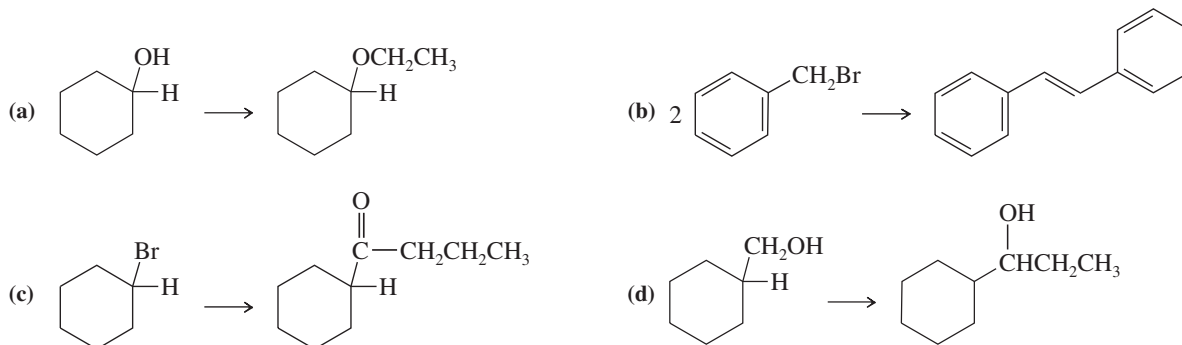
Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 11

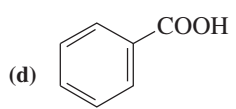
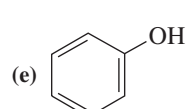
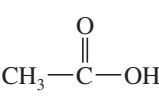
1. Identificar si es necesaria la oxidación o reducción para interconvertir alcanos, alcoholes, aldehídos, cetonas y ácidos, e identificar los reactivos que lograrán la conversión.
2. Predecir los productos de las reacciones de los alcoholes con
 - (a) Agentes oxidantes y reductores.
 - (b) Ácidos carboxílicos y cloruros de ácido.
 - (c) Reactivos deshidratantes, en especial H_2SO_4 y H_3PO_4 .
 - (d) Ácidos inorgánicos.
 - (e) Sodio metálico, potasio metálico e hidruro de sodio.

- Predecir los productos de las reacciones de los iones alcóxido.
- Proponer pruebas químicas para diferenciar alcoholes de otros tipos de compuestos que hemos estudiado.
- Utilizar sus conocimientos sobre reacciones de alcoholes y dioles para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que jamás ha visto.
- Explicar cómo transformar un alcohol en un compuesto relacionado con un grupo funcional distinto.
- Predecir los productos del reordenamiento pinacólico y de la ruptura de glicoles mediante peróxido.
- Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis efectivas de compuestos, de uno o múltiples pasos, utilizando alcoholes como intermediarios (en especial aquellos que utilizan reactivos de Grignard y organolitio para ensamblar los esqueletos de carbono).

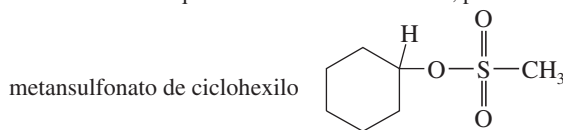
Problemas de estudio

- 11-39** Defina brevemente cada término y proporcione un ejemplo.
- | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| (a) oxidación | (b) reducción | (c) oxidación con ácido crómico |
| (d) oxidación con PCC | (e) éter | (f) síntesis de Williamson de éteres |
| (g) ion alcóxido | (h) éster carboxílico | (i) esterificación de Fischer |
| (j) éster tosilato | (k) éster fosfato de alquilo | (l) éster nitrato de alquilo |
| (m) prueba de Lucas | (n) reordenamiento pinacólico | (o) oxidación de Swern |
- 11-40** En cada caso muestre cómo sintetizaría el cloruro, bromuro y yoduro del alcohol correspondiente.
- | | |
|--|-------------------------------|
| (a) 1-halobutano (halo = cloro, bromo, yodo) | (b) halociclopentano |
| (c) 1-halo-1-metilciclohexano | (d) 1-halo-2-metilciclohexano |
- 11-41** Prediga los productos principales de las siguientes reacciones; incluya la estereoquímica cuando sea adecuado.
- | | |
|---|---|
| (a) (<i>R</i>)-butan-2-ol + TsCl en piridina | (b) tosilato de (<i>S</i>)-2-butilo + NaBr |
| (c) ciclooctanol + CrO ₃ /H ₂ SO ₄ | (d) ciclopentilmetanol + CrO ₃ · piridina · HCl |
| (e) ciclopentilmetanol + Na ₂ Cr ₂ O ₇ /H ₂ SO ₄ | (f) ciclopentanol + HCl/ZnCl ₂ |
| (g) <i>n</i> -butanol + HBr | (h) ciclooctilmetanol + CH ₃ CH ₂ MgBr |
| (i) <i>ter</i> -butóxido de sodio + yoduro de metilo | (j) metóxido de sodio + yoduro de <i>ter</i> -butilo |
| (k) ciclopentanol + H ₂ SO ₄ /calor | (l) el producto del inciso (k) + OsO ₄ /H ₂ O ₂ , luego HIO ₄ |
| (m) etóxido de sodio + 1-bromobutano | (n) etóxido de sodio + 2-bromo-2-metilbutano |
- 11-42** Explique cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones sintéticas.

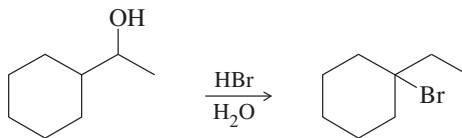


- 11-43** Prediga los productos principales de la deshidratación catalizada con ácido sulfúrico.
- | | | |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| (a) hexan-1-ol | (b) hexan-2-ol | (c) pentan-3-ol |
| (d) 1-metilciclopentanol | (e) ciclopentilmetanol | (f) 2-metilciclopentanol |
- 11-44** Prediga los productos de la esterificación de los siguientes pares ácido/alcohol.
- | | | |
|--|--|---|
| (a) CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH + CH ₃ OH | (b) CH ₃ OH + HNO ₃ | (c) 2 CH ₃ CH ₂ OH + H ₃ PO ₄ |
| (d)  + CH ₃ CH ₂ OH | (e)  +  | |

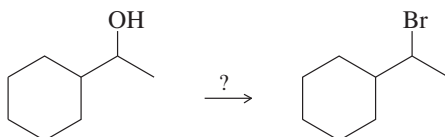
- 11-45** Muestre cómo prepararía el éster metansulfonato que se deriva del ciclohexanol; parta de ciclohexanol y un cloruro de ácido.



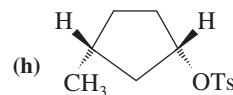
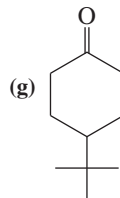
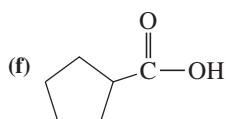
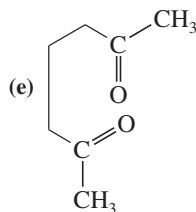
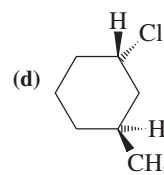
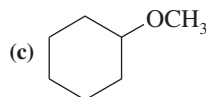
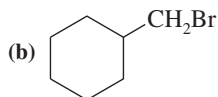
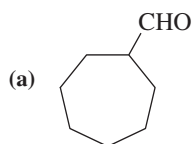
- 11-46** Explique cómo transformaría (S)-hexan-2-ol en
 (a) (S)-2-clorohexano (b) (R)-2-bromohexano (c) (R)-hexan-2-ol
- 11-47** Cuando se trata 1-ciclohexiletanol con HBr concentrado acuoso, el producto principal es 1-bromo-1-etilciclohexano.



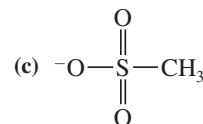
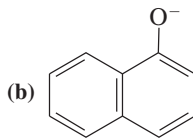
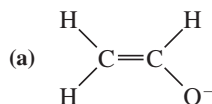
- (a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
 (b) ¿Cómo transformaría el 1-ciclohexiletanol en (1-bromoetil)ciclohexano con un buen rendimiento?



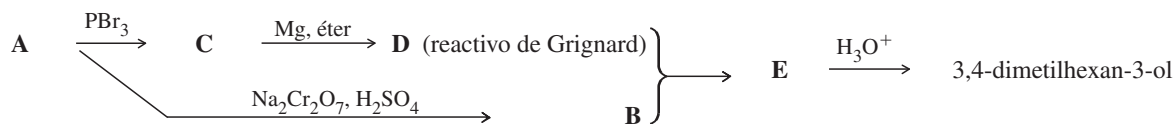
- 11-48** Muestre cómo prepararía cada compuesto, comenzando con el alcohol de su elección.



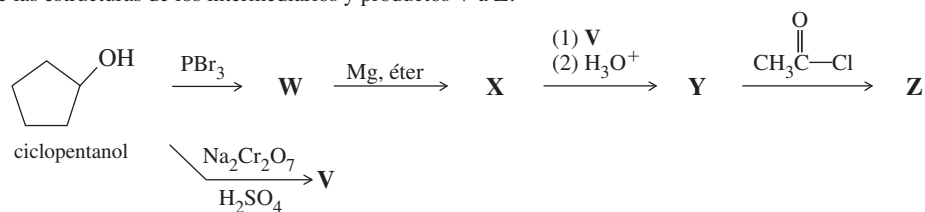
- 11-49** Prediga los productos principales (incluya la estereoquímica) cuando el *cis*-3-metilciclohexanol reacciona con los siguientes reactivos.
 (a) PBr_3 (b) SOCl_2 (c) reactivo de Lucas
 (d) HBr concentrado (e) TsCl /piridina, luego NaBr
- 11-50** Explique cómo utilizaría pruebas químicas sencillas para diferenciar los siguientes pares de compuestos. En cada caso describa qué haría y qué observaría.
 (a) butan-1-ol y butan-2-ol (b) butan-2-ol y 2-metilbutan-2-ol
 (c) ciclohexanol y ciclohexeno (d) ciclohexanol y ciclohexanona
 (e) ciclohexanona y 1-metilciclohexanol
- 11-51** Escriba las estructuras de resonancia importantes de los siguientes aniones.



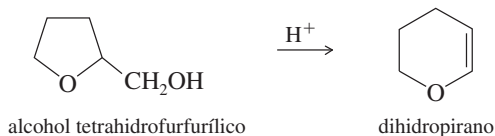
- 11-52** El compuesto **A** es un alcohol ópticamente activo. El tratamiento con ácido crómico transforma **A** en una cetona, **B**. En una reacción separada, **A** se trata con PBr_3 , y se transforma en el compuesto **C**. El compuesto **C** se purifica y luego se le hace reaccionar con magnesio en éter para generar un reactivo de Grignard, **D**. El compuesto **B** se añade a la disolución resultante del reactivo de Grignard. Después de la hidrólisis del producto inicial (**E**), resulta que esta disolución contiene 3,4-dimetilhexan-3-ol. Proponga estructuras para los compuestos **A**, **B**, **C**, **D** y **E**.



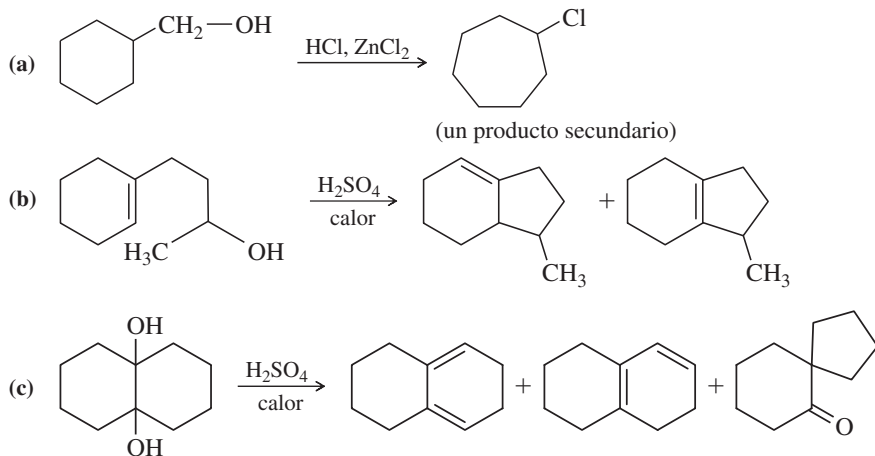
11-53 Represente las estructuras de los intermediarios y productos **V** a **Z**.



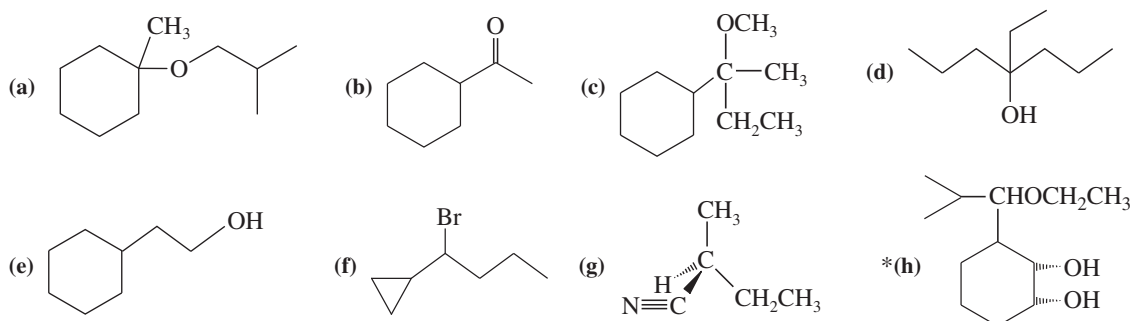
11-54 En condiciones de catálisis con un ácido, el alcohol tetrahidrofurfúrico reacciona para generar rendimientos sorprendentemente buenos de dihidropirano. Proponga un mecanismo que explique esta síntesis.



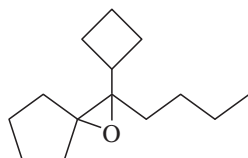
11-55 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones. En la mayoría de los casos, se forman más productos de los que aparecen aquí. Sin embargo, sólo explique la formación de los productos mostrados.



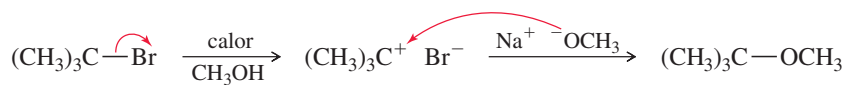
11-56 Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos. Como materias primas puede utilizar cualesquier alcoholes que contengan cuatro o menos átomos de carbono, ciclohexanol, y cualesquier disolventes y reactivos inorgánicos necesarios.

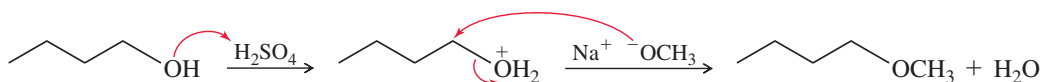


11-57 Explique cómo sintetizaría el siguiente compuesto. Como materias primas puede utilizar cualesquier alcoholes que contengan cinco o menos átomos de carbono y cualesquier disolventes y reactivos inorgánicos necesarios.



11-58 La siguiente pseudosíntesis (que no funciona) ejemplifica un error conceptual común.



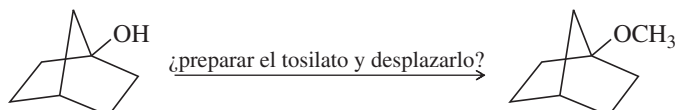


- (a) ¿Cuál es el error conceptual implícito en estas síntesis?
 (b) Proponga síntesis más probables.

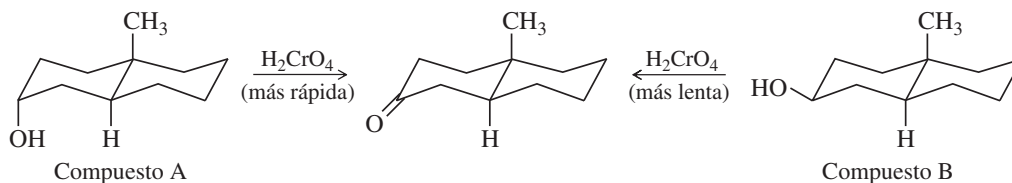
11-59 Dos compuestos desconocidos, **X** y **Y**, tienen la misma fórmula molecular C_4H_8O , proporcione los siguientes resultados con cuatro pruebas químicas. Proponga estructuras para **X** y **Y** que sean consistentes con esta información.

	Bromo	Na metálico	Ácido crómico	Reactivo de Lucas
Compuesto X	se decolora	burbujea	de naranja a verde	no reacciona
Compuesto Y	no reacciona	no reacciona	no reacciona	no reacciona

11-60 La síntesis de Williamson de éteres involucra el desplazamiento de un haluro de alquilo o tosilato por un ion alcóxido. ¿Sería posible la siguiente síntesis preparando un tosilato y desplazándolo? Si lo es, muestre la secuencia de las reacciones. Si no, explique por qué y presente una síntesis alternativa que pudiera funcionar.



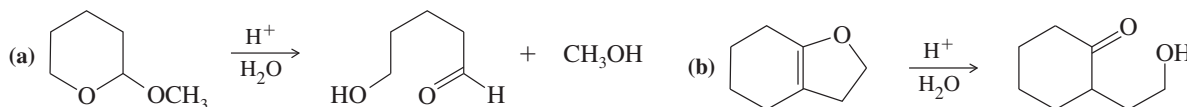
***11-61** La oxidación de un alcohol por ácido crómico (sección 11-2A) ocurre en dos pasos: la formación del éster cromato, seguido de una eliminación de H^+ y cromo. ¿Qué paso esperaría que fuera el limitante de la rapidez? Estudios cinéticos cuidadosos han demostrado que el compuesto **A** experimenta una oxidación por ácido crómico 10 veces más rápida que la del compuesto **B**. Explique esta gran diferencia en la rapidez de las reacciones.



***11-62** Muchos alcoholes experimentan deshidratación a $0^\circ C$ cuando son tratados con oxiclورو de fósforo ($POCl_3$) en el disolvente ligeramente básico piridina. (El oxiclورو de fósforo es el cloruro ácido del ácido fosfórico, con átomos de cloro en lugar de los grupos hidroxilo del ácido fosfórico).

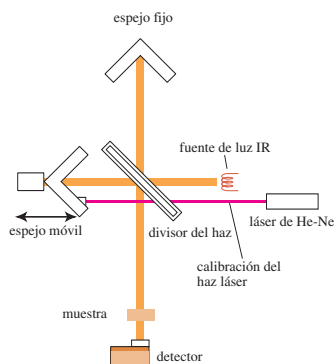
- (a) Proponga un mecanismo para la deshidratación del ciclopentanol utilizando $POCl_3$ y piridina. La primera mitad del mecanismo, la formación de un éster diclorofosfato, es parecida a la primera mitad del mecanismo de la reacción de un alcohol con cloruro de tionilo. Al igual que el tosilato, el grupo diclorofosfato es un buen grupo saliente. La segunda mitad del mecanismo puede ser de primer o segundo orden; por el momento, represente ambas alternativas.
 (b) Cuando el *trans*-2-metilciclopentanol experimenta una deshidratación con $POCl_3$ en piridina, el producto principal es 3-metilciclopenteno, y no el producto de Zaitsev. ¿Cuál es la stereoquímica de la deshidratación? ¿Qué implica esta stereoquímica con respecto al mecanismo correcto del inciso (a)? Explique su respuesta.

***11-63** Los alcoholes se combinan con cetonas y aldehídos para formar derivados interesantes, los cuales estudiaremos en el capítulo 18. Las siguientes reacciones muestran la hidrólisis de dos de estos derivados. Proponga mecanismos para estas reacciones.



***11-64** Se ha determinado que el compuesto desconocido **Q** tiene una fórmula molecular de $C_6H_{12}O$. **Q** no es ópticamente activo, y el pasarlo a través de una columna quiral no lo separa en sus enantiómeros. **Q** no reacciona con Br_2 , ni con $KMnO_4$ frío y diluido, y tampoco absorbe H_2 en una hidrogenación catalítica. Al calentar **Q** con H_2SO_4 se genera el producto **R**, cuya fórmula es C_6H_{10} , y el cual puede ser separado en sus enantiómeros. La ozonólisis de un solo enantiómero de **R** produce **S**, un cetoaldehído ópticamente activo de fórmula $C_6H_{10}O_2$. Proponga estructuras para los compuestos **Q**, **R** y **S**, y muestre cómo podrían reaccionar adecuadamente estos compuestos para generar estos resultados.

- *11-65** (a) La reacción de butan-2-ol con HBr concentrado acuoso ocurre con una racemización parcial, generando más inversión que retención de la configuración. Proponga un mecanismo que explique la racemización con exceso de inversión.
 (b) En las mismas condiciones, una muestra ópticamente activa de *trans*-2-bromociclopentanol reacciona con HBr concentrado acuoso para formar un producto ópticamente inactivo, (racémico) *trans*-1,2-dibromociclopentano. Proponga un mecanismo que muestre cómo ocurre esta reacción con una aparente retención completa de la configuración, aunque con racemización. (Pista: represente el mecanismo de la reacción de ciclopenteno con Br_2 en agua para formar la materia prima, *trans*-2-bromociclopentanol. Considere cuántas partes de este mecanismo podrían estar involucradas en la reacción con HBr).



ESPECTROSCOPIA INFRARROJA Y ESPECTROMETRÍA DE MASAS

C A P Í T U L O

12

12-1

INTRODUCCIÓN

Una de las tareas más importantes de la química orgánica es la determinación de las estructuras orgánicas. Cuando se obtiene un compuesto de interés de una fuente natural, debe determinarse por completo su estructura antes de que pueda comenzar una síntesis. Cuando llevamos a cabo una reacción, debemos determinar si el producto tiene la estructura deseada. Debe conocerse la estructura de un producto no deseado para que las condiciones de reacción puedan modificarse y favorezcan al producto deseado.

En muchos casos, un compuesto puede identificarse a través de medios químicos. Encontramos la fórmula molecular analizando la composición básica y determinando la masa molecular. Si el compuesto se ha caracterizado con anterioridad, podemos comparar sus propiedades físicas (punto de fusión, punto de ebullición, etcétera) con los valores publicados. Las pruebas químicas pueden sugerir los grupos funcionales y estrechar el intervalo de estructuras posibles antes de que se empleen las propiedades físicas para realizar una identificación.

Sin embargo, estos procedimientos no son suficientes para los compuestos complejos que nunca han sido sintetizados y caracterizados. Tampoco es práctico para los compuestos que son difíciles de obtener, debido a que se requiere una muestra relativamente grande para completar el análisis elemental y todas las pruebas de los grupos funcionales. Necesitamos técnicas analíticas que funcionen con muestras pequeñas y que no las destruyan.

Las técnicas espectroscópicas con frecuencia cumplen con estos requerimientos. La **espectroscopia de absorción** es la medición de la cantidad de luz que absorbe un compuesto como una función de la longitud de onda de la luz. En general, un espectrofotómetro irradia la muestra con luz, mide la cantidad de luz transmitida como una función de la longitud de onda y grafica los resultados. A diferencia de las pruebas químicas, la mayoría de las técnicas espectroscópicas son *no destructivas*; es decir, no se destruye la muestra. Se pueden realizar diferentes tipos de espectros sin pérdida, o muy poca, de muestra.

En este libro abarcamos cuatro técnicas espectroscópicas o relacionadas que sirven como herramientas poderosas para la determinación de la estructura en la química orgánica:

La **espectroscopia infrarroja (IR)**, tratada en este capítulo, se debe a las vibraciones de los enlaces y proporciona evidencia de los grupos funcionales presentes.

La **espectrometría de masas (EM)**, también tratada en este capítulo, no es una técnica *espectroscópica*, debido a que no mide la absorción o la emisión de luz. Un espectrómetro de masas bombardea moléculas con electrones y rompe las moléculas en fragmentos. El análisis de las masas de los fragmentos proporciona la masa molecular (MM), posiblemente la fórmula molecular y alguna información sobre la estructura y los grupos funcionales.

La **espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**, tratada en el capítulo 13, permite determinar el entorno químico de los átomos de hidrógeno (o de los átomos de

carbono) y proporciona evidencia para la estructura de los grupos alquilo y evidencias sobre los grupos funcionales.

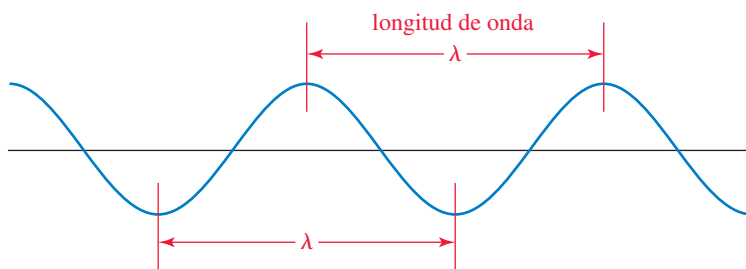
La **espectroscopia ultravioleta (UV)**, tratada en el capítulo 15, se basa en las transiciones electrónicas y ofrece información sobre el estado electrónico de la molécula en la muestra.

Estas técnicas espectroscópicas son complementarias y son más poderosas cuando se usan en conjunto. En muchos casos, no se puede identificar por completo un compuesto desconocido a partir de un solo espectro sin información adicional, aunque la estructura puede determinarse de manera confiable empleando dos o más tipos distintos de espectros. En el capítulo 13 consideramos cómo se combina la información de los diferentes tipos de espectroscopia para dar una estructura confiable.

12-2

Espectro electromagnético

La luz visible, la luz infrarroja, la luz ultravioleta, las microondas y las ondas de radio son ejemplos de radiación electromagnética. Todas viajan a la velocidad de la luz, aproximadamente 3×10^{10} cm/s pero difieren en frecuencia y longitud de onda. La **frecuencia** de una onda es el número de ciclos de onda completos que atraviesan un punto fijo en un segundo. La frecuencia, representada por medio de la letra griega ν (nu), por lo regular se da en hertzios (Hz), que significa ciclos por segundo. La **longitud de onda**, representada por medio de la letra griega λ (lambda), es la distancia entre dos crestas cualesquiera (o dos valles cualesquiera) de la onda.



La longitud de onda y la frecuencia, las cuales son inversamente proporcionales, están relacionadas por medio de la ecuación

$$\nu\lambda = c \quad \text{o} \quad \lambda = \frac{c}{\nu}$$

donde

c = velocidad de la luz (3×10^{10} cm/s)

ν = frecuencia en hertzios

λ = longitud de onda en centímetros

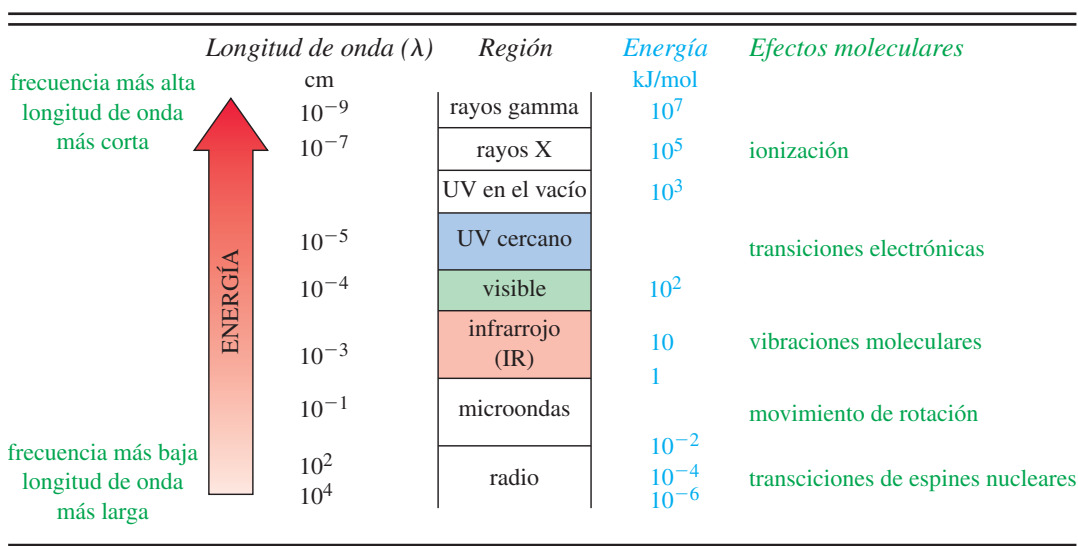
Las ondas electromagnéticas viajan como **fotones**, los cuales son paquetes de energía sin masa. La energía de un fotón es proporcional a su frecuencia e inversamente proporcional a su longitud de onda. Un fotón de frecuencia ν (o longitud de onda λ) tiene una energía dada por

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde h es la constante de Planck, 6.62×10^{-37} kJ · s o 1.58×10^{-37} kcal · s. En ciertas condiciones, una molécula irradiada por un fotón puede absorber la energía del fotón. En este caso, la energía de la molécula aumenta por una cantidad igual a la energía del fotón, $h\nu$. Por esta razón, con frecuencia representamos la irradiación de una mezcla de reacción por medio del símbolo $h\nu$.

El **espectro electromagnético** es el intervalo de todas las frecuencias posibles, de cero al infinito. En la práctica, los intervalos del espectro van de las frecuencias de radio muy bajas usadas para comunicarse con submarinos a las frecuencias muy altas de los rayos gama. La figura 12-1 muestra la longitud de onda y las relaciones de energía de las varias partes del espectro electromagnético.

El espectro electromagnético es continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las diferentes regiones son un tanto arbitrarias. Hacia la parte superior del espectro en la figura 12-1 están las frecuencias más altas, las longitudes de onda más cortas y las energías más



■ FIGURA 12-1
Espectro electromagnético.

altas. Hacia la parte inferior están las frecuencias más bajas, las longitudes de onda más largas y las energías más bajas. Los rayos X (energía muy alta) son tan energéticos que excitan los electrones a través de todos los niveles de energía, ocasionando la ionización. Las energías en el intervalo ultravioleta-visible excitan los electrones a niveles de energía más alta dentro de las moléculas. Las energías infrarrojas excitan las vibraciones moleculares, y las energías de las microondas excitan las rotaciones. Las frecuencias de onda de radio (energía muy baja) excitan las transiciones de los espines nucleares observadas en la espectroscopia de RMN.

12-3

Región infrarroja

La región infrarroja (del latín, *infra*, que significa “por debajo” del rojo) del espectro corresponde a las frecuencias que se encuentran justo por debajo de las frecuencias del visible, y por encima de las frecuencias más altas de microondas y de radar: longitudes de onda de aproximadamente 8×10^{-5} cm a 1×10^{-2} cm. Los espectrofotómetros infrarrojo comunes operan en medio de esta región, a longitudes de onda de entre 2.5×10^{-4} cm y 25×10^{-4} cm, que corresponden a energías de 4.6 a 46 kJ/mol (1.1 a 11 kcal/mol). Los fotones infrarrojos no tienen la energía suficiente para ocasionar transiciones electrónicas, pero pueden ocasionar que los grupos de átomos vibren con respecto a los enlaces que los conectan. Al igual que las transiciones electrónicas, estas transiciones vibracionales corresponden a distintas energías, y las moléculas absorben la radiación infrarroja sólo a ciertas longitudes de onda y frecuencias.

La posición de una banda infrarroja puede especificarse por medio de su longitud de onda (λ), medida en *micrones* (μm). Un micrón (o *micrómetro*) corresponde a una millonésima (10^{-6}) de un metro, o 10^{-4} cm. Sin embargo, una unidad más común es el **número de onda** ($\bar{\nu}$), el cual corresponde al número de ciclos (longitudes de onda) en un centímetro. El número de onda es el recíproco de la longitud de onda (en centímetros). Dado que $1 \text{ cm} = 10,000 \mu\text{m}$, el número de onda puede calcularse dividiendo 10,000 entre la longitud de onda en micrones. Las unidades del número de onda son cm^{-1} (*centímetros recíprocos*).

$$\bar{\nu} (\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda (\text{cm})} = \frac{10,000 \mu\text{m}/\text{cm}}{\lambda (\mu\text{m})} \quad \text{o} \quad \lambda (\mu\text{m}) = \frac{10,000 \mu\text{m}/\text{cm}}{\bar{\nu} (\text{cm}^{-1})}$$

Por ejemplo, una absorción a una longitud de onda de $4 \mu\text{m}$ corresponde a un número de onda de 2500 cm^{-1}

$$\bar{\nu} = \frac{10,000 \mu\text{m}/\text{cm}}{4 \mu\text{m}} = 2500 \text{ cm}^{-1} \quad \text{o} \quad \lambda = \frac{10,000 \mu\text{m}/\text{cm}}{2500 \text{ cm}^{-1}} = 4 \mu\text{m}$$

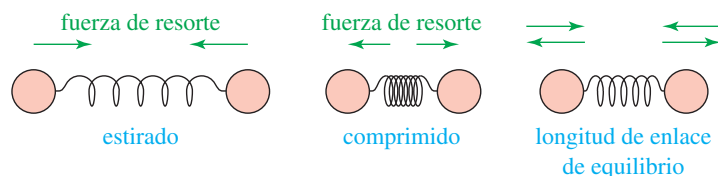
Los números de onda (en cm^{-1}) se han vuelto el método más común para especificar las absorciones IR, y a lo largo de este libro usaremos los números de onda. El número de onda es proporcional a la frecuencia (ν) de la onda, por lo que también es proporcional a la energía de un fotón de esta frecuencia ($E = h\nu$). Sin embargo, algunas referencias siguen empleando micrones por lo que debe saber cómo convertir estas unidades.

PROBLEMA 12-1

Complete la siguiente tabla de conversiones.

$\bar{\nu}(\text{cm}^{-1})$	4000				1700	1640	1600	400
$\lambda (\mu\text{m})$	2.50	3.03	3.33	4.55				25.0

Antes de explicar las absorciones infrarrojas características, es útil comprender parte de la teoría acerca de las energías de vibración de las moléculas. El siguiente dibujo muestra cómo un enlace covalente entre dos átomos se comporta como un resorte. Si se estira el enlace, una fuerza de restauración hace que los dos átomos tiendan a juntarse hasta su longitud de enlace de equilibrio. Si se comprime el enlace, la fuerza de restauración separa los dos átomos. Cuando el enlace se estira o comprime y después se libera, los átomos vibran.



12-4

Vibraciones moleculares

La frecuencia de la vibración del estiramiento depende de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace. Los átomos más pesados vibran de manera más lenta que los más ligeros; por ejemplo, la frecuencia característica de un enlace C—D es menor que la del enlace C—H. En un grupo de enlaces con energías de enlace similares, la *frecuencia disminuye con el incremento de la masa atómica*.

Los enlaces más resistentes por lo general son más rígidos, requiriendo más fuerza para estirarlos o comprimirlos. Por tanto, los enlaces más fuertes por lo regular vibran más rápido que los enlaces más débiles (asumiendo que los átomos tienen masas similares). Por ejemplo, los enlaces O—H son más fuertes que los enlaces C—H, por lo que los enlaces O—H vibran a frecuencias más altas. Los enlaces triples son más fuertes que los enlaces dobles, por lo que los enlaces triples vibran a frecuencias más altas que los enlaces dobles. De manera similar, los enlaces dobles vibran a frecuencias más altas que los enlaces sencillos. En un grupo de enlaces que tienen átomos de masas similares, la *frecuencia aumenta con la energía de enlace*.

La tabla 12-1 presenta algunos tipos comunes de enlaces, junto con sus frecuencias de estiramiento, para mostrar cómo varía la frecuencia con las masas de los átomos y las resistencias de los enlaces.

Un **espectro de infrarrojo** es una gráfica de la energía absorbida por una molécula como una función de la frecuencia o de la longitud de onda de la luz. En la figura 12-2 se muestra el espectro IR del metanol. En la región infrarroja, las absorciones resultan por lo general a partir de los modos vibracionales de los enlaces en la molécula. Incluso con los compuestos sencillos, los espectros de infrarrojo contienen varias absorciones distintas, no sólo una absorción para cada enlace. El espectro del metanol (figura 12-2) es un buen ejemplo. Se puede observar el estiramiento amplio del O—H de 3300 cm^{-1} , el estiramiento del C—H justo debajo de 3000 cm^{-1} , y el estiramiento del C—O justo debajo de 1000 cm^{-1} . También se observan las absorciones que resultan de las vibraciones de las flexiones, incluyendo las vibraciones de tijera y de torsión. En una vibración de la flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, pero los ángulos de enlace vibran alrededor de sus valores de equilibrio.

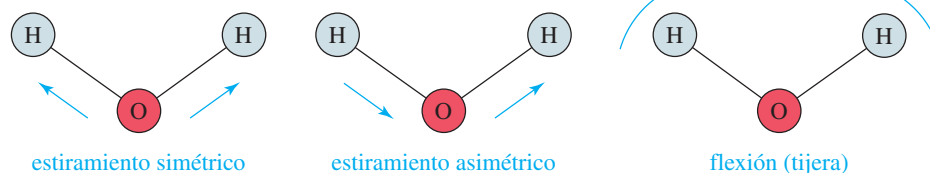
TABLA 12-1

Frecuencias de estiramiento de los enlaces.

En un grupo de enlaces con energías de enlace similares, la *frecuencia disminuye con el incremento de la masa atómica*. En un grupo de enlaces entre átomos similares, la *frecuencia aumenta con la energía de enlace*. Las energías de enlace y las frecuencias presentadas aquí son aproximadas.

Enlace	Energía de enlace [kJ (kcal)]	Frecuencia de estiramiento (cm^{-1})
<i>La frecuencia disminuye con el incremento de la masa atómica</i>		
C—H	420 (100)	3000
C—D	420 (100)	2100
C—C	350 (83)	1200
<i>La frecuencia aumenta con la energía de enlace</i>		
C—C	350 (83)	1200
C=C	611 (146)	1660
C≡C	840 (200)	2200
C—N	305 (73)	1200
C=N	615 (147)	1650
C≡N	891 (213)	2200
C—O	360 (86)	1100
C=O	745 (178)	1700

Considere los modos de vibración fundamentales de una molécula de agua en el siguiente diagrama. Los dos enlaces O—H puede estirarse en fase entre sí (**estiramiento simétrico**) o puede estirarse fuera de fase (**estiramiento asimétrico**). El ángulo de enlace del H—O—H también puede cambiar en la vibración de la flexión, realizando un movimiento de **tijera**.



Una molécula no lineal con n átomos por lo general tiene $3n - 6$ modos de vibración fundamentales. El agua (3 átomos) tiene $3(3) - 6 = 3$ modos fundamentales, como se muestra en la

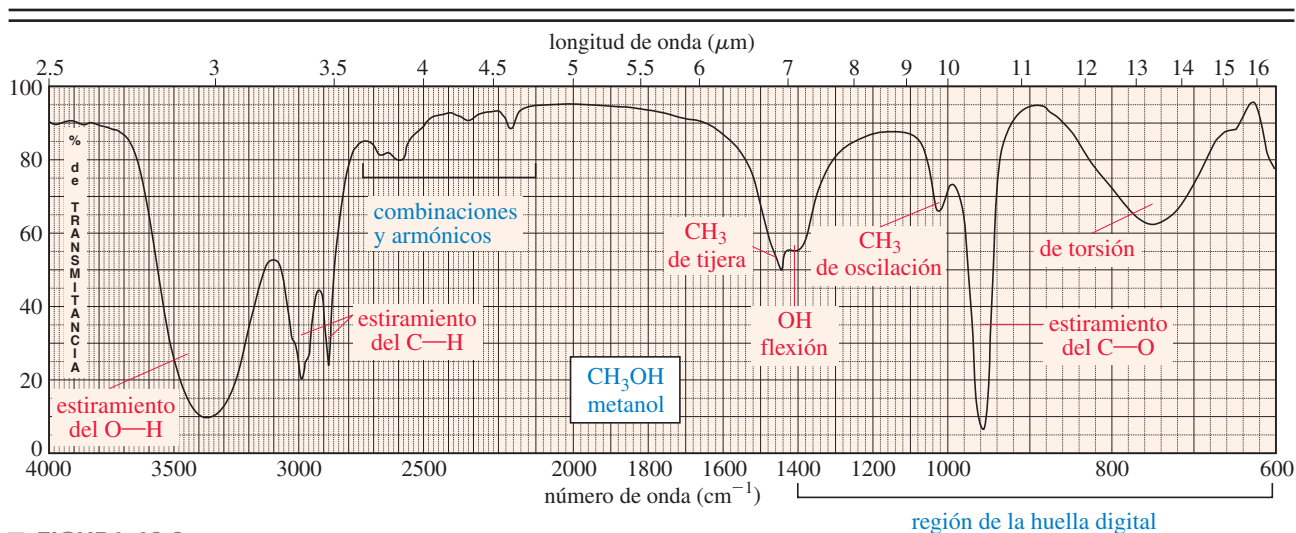


FIGURA 12-2

El espectro de infrarrojo del metanol muestra las absorciones de los estiramientos de los O—H, C—H y C—O, junto con las absorciones de varios modos de flexión.

figura anterior. El metanol tiene $3(6) - 6 = 12$ modos fundamentales, y el etanol tiene $3(9) - 6 = 21$ modos fundamentales. También observamos combinaciones y múltiplos (armónicos) de estos modos de vibración fundamentales sencillos. Como puede observar, el número de absorciones en un espectro de infrarrojo puede ser bastante grande, incluso para moléculas sencillas.

Es muy poco probable que los espectros IR de dos compuestos distintos (con excepción de los enantiómeros) muestren las mismas frecuencias para todas sus vibraciones complejas. Por esta razón, el espectro de infrarrojo provee una “huella digital” de una molécula. De hecho, a la región del espectro IR que contiene la mayor parte de estas vibraciones complejas (600 a 1400 cm^{-1}) se le llama región de la **huella digital** del espectro.

Las vibraciones de los estiramientos sencillos en la región de 1600 a 3500 cm^{-1} son las más características y predecibles. Nuestro estudio de la espectroscopia infrarroja se concentrará en ellas. Aunque nuestro estudio introductorio de los espectros IR ignorará en gran medida las vibraciones de las flexiones, debe recordar que estas absorciones por lo general aparecen en la región de 600 a 1400 cm^{-1} del espectro. Los espectroscopistas experimentados pueden decir varias cosas acerca de la estructura de una molécula a partir de los diferentes tipos de vibraciones de las flexiones conocidas como “de balanceo”, “de tijera”, “de oscilación” y “de torsión” que aparecen en la región de la huella digital (vea la figura 12-2). La tabla de referencia de las frecuencias IR (apéndice 2) presenta las frecuencias características de los estiramientos y las flexiones.

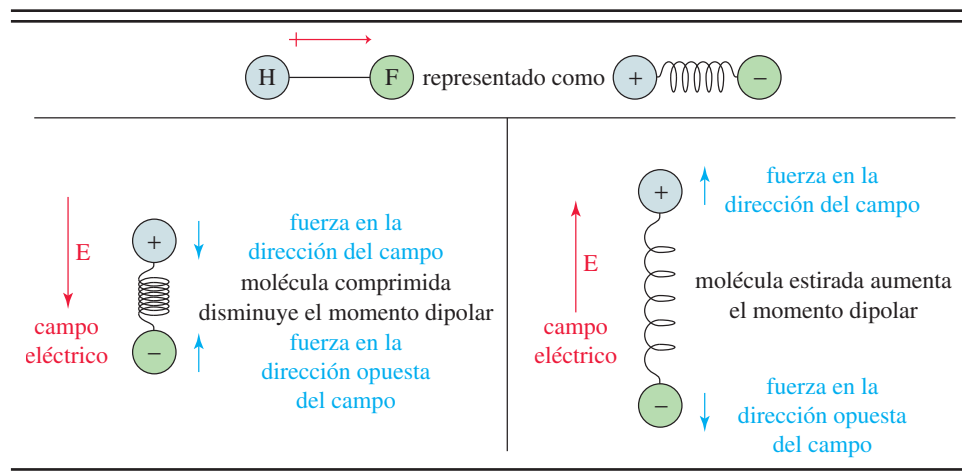
No todas las vibraciones moleculares absorben radiación infrarroja. Para comprender cuáles lo hacen y cuáles no, debemos considerar cómo interactúa el campo electromagnético con un enlace molecular. La clave para esta interacción se encuentra en la polaridad del enlace, medida como su momento dipolar. Un enlace con un momento dipolar puede visualizarse como una carga positiva y una carga negativa separada por un resorte. Si este enlace se coloca en un campo eléctrico (figura 12-3), se estira o se comprime, dependiendo de la dirección del campo.

Uno de los componentes de una onda electromagnética es un campo eléctrico que se invierte con rapidez ($\vec{E}$). Este campo estira y comprime de manera alternada un enlace polar, como se muestra en la figura 12-3. Cuando el campo eléctrico es en la misma dirección que el momento dipolar, el enlace se comprime y su momento dipolar disminuye. Cuando el campo es opuesto al momento dipolar, el enlace se estira y su momento dipolar aumenta. Si este estiramiento y compresión alternados del enlace ocurre a la frecuencia de la velocidad de vibración natural de la molécula, puede absorberse energía. Las vibraciones de los enlaces con momentos dipolares por lo general resultan en absorciones IR y se dice que son **activas en el IR**.

Si un enlace es simétrico y tiene momento dipolar de cero, el campo eléctrico no interactúa con el enlace. Por ejemplo, el enlace triple del acetileno ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) tiene momento dipolar de cero y el momento dipolar permanece de cero si se estira o comprime el enlace. Debido a que la vibración no produce algún cambio en el momento dipolar, no hay absorción de energía. Se dice que esta vibración es **inactiva en el IR** y que no produce absorción en el espectro IR. La clave para una vibración activa en el IR es que *la vibración debe cambiar el momento dipolar de la molécula*.

12-5

Vibraciones activas e inactivas en el IR



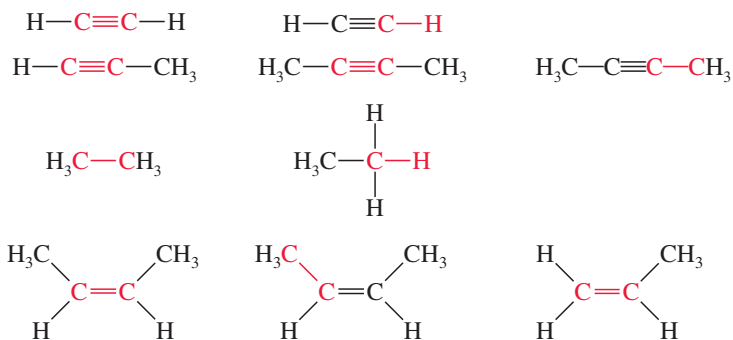
■ FIGURA 12-3

Efecto de un campo eléctrico sobre un enlace polar. Un enlace con un momento dipolar (por ejemplo, como en el HF), es estirado o comprimido por un campo eléctrico, dependiendo de la dirección del campo. Observe que la fuerza sobre la carga positiva es en la dirección del campo eléctrico ($\vec{E}$), y la fuerza sobre la carga negativa es en la dirección opuesta.

En general, si un enlace tiene un momento dipolar, su frecuencia del estiramiento ocasiona una absorción en el espectro IR. Si un enlace está sustituido de manera simétrica y tiene momento dipolar de cero, su vibración del estiramiento es débil o ausente en el espectro. Los enlaces con momentos dipolares de cero en ocasiones producen absorciones (por lo regular débiles) debido a que las colisiones, rotaciones y vibraciones moleculares los hacen, parte del tiempo, de manera no simétrica. Los enlaces polares fuertes (por ejemplo, los grupos $\text{C}=\text{O}$) pueden absorber de manera tan intensa que también producen bandas de **armónicos**, las cuales son bandas relativamente pequeñas a un múltiplo (por lo regular al doble) de la frecuencia de vibración fundamental.

PROBLEMA 12-2

¿Cuáles de los enlaces mostrados en rojo se espera que tengan frecuencias de estiramiento activas en el IR?



12-6

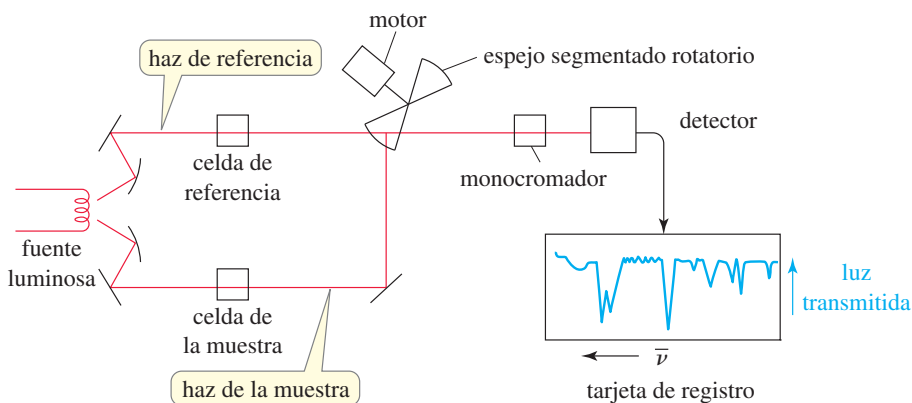
Medición del espectro IR

Los espectros de infrarrojo pueden medirse usando muestras líquidas, sólidas o gaseosas que se colocan en el haz de luz infrarroja. Puede colocarse una gota de un líquido como una película delgada entre dos placas de sal hechas de NaCl o KBr, las cuales son transparentes a las frecuencias más importantes de la luz infrarroja. Puede molerse un sólido con KBr y prensarse en un disco que se coloca en el haz de luz. De manera alterna, puede molerse una muestra sólida con aceite mineral. Como con un líquido, la muestra se coloca entre dos placas de cloruro de sodio. Los sólidos también pueden disolverse en disolventes comunes como CH_2Cl_2 , CCl_4 o CS_2 que no tienen absorciones en las áreas de interés. Los gases se colocan en una celda más grande con ventanas de cloruro de sodio pulidas. Estas *celdas de gas* con frecuencia contienen espejos que reflejan el haz a través de la celda varias veces para obtener una absorción más intensa.

Un **espectrofotómetro infrarrojo** mide las frecuencias de la luz infrarroja absorbida por un compuesto. En un espectrofotómetro infrarrojo sencillo (figura 12-4), se usan dos haces de luz. El *haz de la muestra* pasa a través de la celda de la muestra, mientras el *haz de referencia* pasa a través de una celda de referencia que sólo contiene el disolvente. Un espejo rotatorio permite de manera alternada que la luz de cada uno de los dos haces entre al monocromador.

■ FIGURA 12-4

Diagrama de bloques de un espectrofotómetro infrarrojo dispersivo. El *haz de la muestra* pasa a través de la celda de la muestra mientras que el *haz de referencia* pasa a través de la celda de referencia que sólo contiene el disolvente. Un espejo rotatorio permite de manera alternada que la luz de cada uno de los dos haces entre al monocromador donde se comparan. La tarjeta de registro grafica la diferencia en la transmitancia de la luz entre los dos haces.

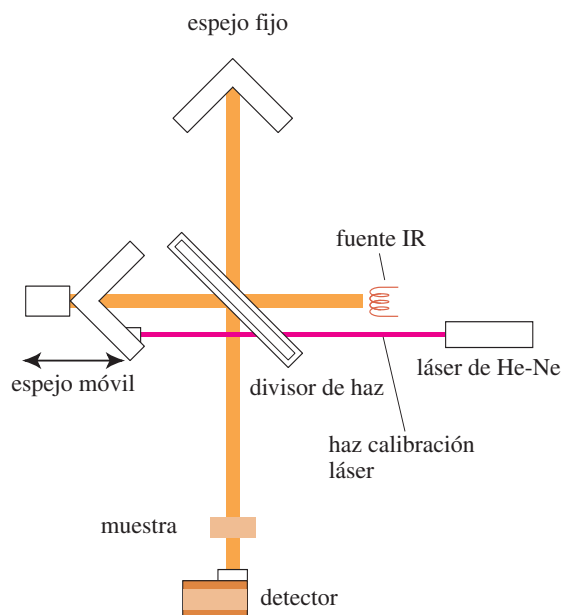


El monocromador usa prismas o rejillas de difracción para permitir que sólo entre al detector una frecuencia de luz a la vez. Escanea el intervalo de frecuencias infrarrojas a medida que una pluma se mueve a lo largo de las frecuencias correspondientes en el eje x del papel cuadriculado. Las frecuencias más altas (longitudes de onda más cortas) aparecen a la izquierda del papel cuadriculado. La señal del detector es proporcional a la *diferencia* en la intensidad de la luz en los haces de la muestra y de referencia, con el haz de referencia compensando para cualquier absorción por el aire o por el disolvente. La señal del detector controla el movimiento de la pluma a lo largo del eje y , con el 100 por ciento de transmitancia (sin absorción) en la parte superior del papel y el 0 por ciento de transmitancia (absorción de toda la luz) en la parte inferior.

Al espectrofotómetro mostrado en la figura 12-4 se le llama instrumento *dispersivo* debido a que dispersa la luz en todas las frecuencias distintas y las mide de manera individual. Los instrumentos dispersivos requieren prismas y rejillas de difracción costosos, y deben alinearse y calibrarse de manera manual con regularidad. Dado que sólo se observa una frecuencia a la vez, los instrumentos dispersivos requieren fuentes IR intensas y requieren de 2 a 10 minutos para escanear un espectro completo. Los espectrofotómetros infrarrojo dispersivos están siendo reemplazados por los espectrofotómetros infrarrojos con transformada de Fourier (**IR-TF**) para la mayoría de los usos.

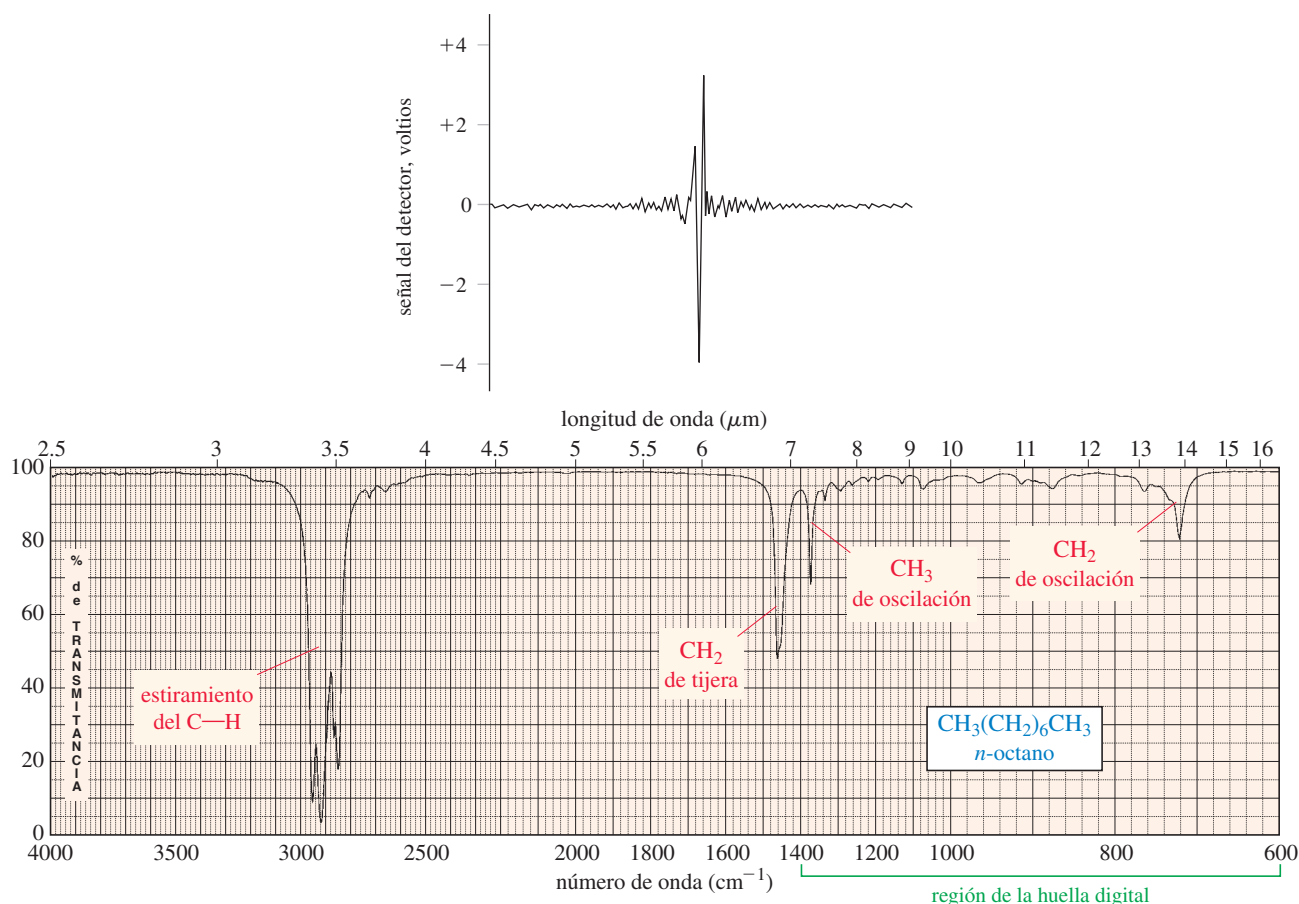
Un **espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier (IR-TF)** usa un **interferómetro**, como el mostrado en la figura 12-5, para medir un espectro IR. La luz infrarroja va de la fuente luminosa a un separador de haces, por lo regular hecho de KBr pulido, colocado a un ángulo de 45° . Parte del haz pasa a través del separador de haces y parte se refleja a un ángulo recto. El haz reflejado pega en un espejo estacionario, mientras que el haz transmitido pega en un espejo que se mueve a una velocidad constante. Los haces regresan de los espejos para volver a combinarse en el separador de haces. El haz del espejo móvil ha recorrido una distancia distinta a la del haz del espejo fijo, y los dos haces se combinan para crear un patrón de interferencia llamado interferógrama. Este interferógrama, el cual contiene de manera simultánea todas las frecuencias, pasa a través del compartimiento de la muestra para alcanzar el detector.

El interferógrama mostrado en la mitad superior de la figura 12-6 tiene toda la información contenida en el espectro mostrado en la mitad inferior. Se dice que el interferógrama está en el *dominio del tiempo*, que corresponde a la energía observada por el detector a medida que el espejo se mueve a través de la señal. Un algoritmo de cómputo estándar llamado transformada de Fourier convierte el dominio del tiempo al espectro en el *dominio de la frecuencia* que permite observar la intensidad de la absorción como una función de la frecuencia (o longitud de onda). La figura 12-6 muestra el interferógrama y el espectro IR del octano.



■ FIGURA 12-5

Diagrama de bloques de un interferómetro en un espectrofotómetro IR-TF. Los haces de luz reflejados de los espejos fijo y móvil se combinan para formar un interferógrama, el cual pasa a través de la muestra para entrar al detector.



■ FIGURA 12-6

(a) Interferograma generado por el octano. (b) Espectro de infrarrojo del octano. Observe que las frecuencias mostradas en un espectro IR rutinario van de aproximadamente 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

El espectrofotómetro IR-TF tiene varias ventajas importantes sobre el instrumento dispersivo: Su sensibilidad es mejor debido a que mide todas las frecuencias de manera simultánea en vez de escanear las frecuencias individuales. Se necesita menos energía de la fuente y se requiere menos tiempo (por lo regular de 1 a 2 segundos) para un escaneo. Pueden completarse varios escaneos en unos cuantos segundos y promediarse para mejorar la señal. También se mejoran la resolución y la exactitud debido a que se usa un haz láser junto al haz IR para controlar la velocidad del espejo móvil y cronometrar la colección de los puntos de información. El haz láser es una referencia de frecuencias precisa que mantiene al espectrofotómetro calibrado de manera exacta.

En el espectro de infrarrojo del octano [figura 12-6(b)] hay cuatro bandas de absorción principales. La banda amplia entre 2800 y 3000 cm^{-1} resulta de las vibraciones de estiramiento de los C—H, y la banda en 1467 cm^{-1} resulta de una vibración de tijera de los grupos CH_2 . Las absorciones en 1378 y 722 cm^{-1} resultan de las vibraciones de flexión (de oscilación) de los grupos CH_3 y CH_2 , respectivamente. Dado que la mayoría de los compuestos orgánicos contienen al menos algunos enlaces saturados C—H y algunos grupos CH_2 y CH_3 , todas estas bandas son comunes. De hecho, sin un espectro auténtico para la comparación, *no podríamos ver este espectro y concluir que el compuesto es octano*. Sin embargo, podríamos estar demasiado seguros de que es un alcano debido a que no observamos bandas de absorción que correspondan a otros grupos funcionales.

Otra característica en el espectro del octano es la ausencia de alguna absorción identificable del estiramiento del C—C. (La tabla 12-1 muestra que las absorciones de estiramiento del C—C ocurren en aproximadamente 1200 cm^{-1} .) Aunque hay siete enlaces C—C en el octano, sus momentos dipolares son pequeños y sus absorciones son débiles e indistinguibles. Este resultado es común para los alcanos sin grupos funcionales para polarizar los enlaces C—C.

12-7

Espectroscopia infrarroja de hidrocarburos

Los hidrocarburos sólo contienen enlaces carbono-carbono y enlaces carbono-hidrógeno. Un espectro de infrarrojo no proporciona la información suficiente para identificar una estructura concluyente (a menos que se disponga de un espectro auténtico para comparar las “huellas digitales”), pero las absorciones de los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno pueden indicar la presencia de enlaces dobles y triples.

12-7A Estiramiento del enlace carbono-carbono

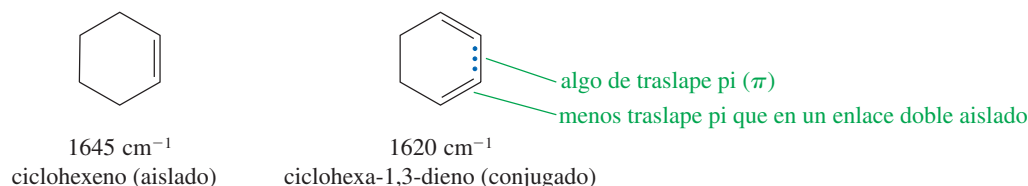
Los enlaces más fuertes por lo general absorben a frecuencias más altas debido a su mayor rigidez. Los enlaces sencillos carbono-carbono absorben aproximadamente en 1200 cm^{-1} , los enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ absorben 1660 cm^{-1} , y los enlaces triples $\text{C}\equiv\text{C}$ absorben 2200 cm^{-1} .

Frecuencias de los estiramientos de los enlaces carbono-carbono

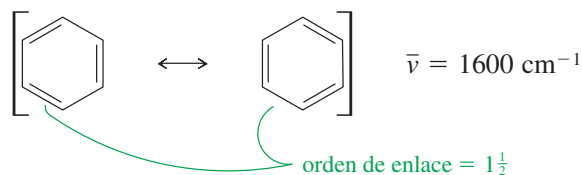
$\text{C}-\text{C}$	1200 cm^{-1}
$\text{C}=\text{C}$	1660 cm^{-1}
$\text{C}\equiv\text{C}$	$<2200\text{ cm}^{-1}$

Como se explicó para el espectro del octano, las absorciones de los enlaces sencillos $\text{C}-\text{C}$ (y la mayoría de las demás absorciones en la región de la huella digital) no son muy confiables. Usamos la región de la huella digital principalmente para confirmar la identidad de un compuesto desconocido por medio de la comparación con un espectro auténtico.

Sin embargo, las absorciones de los enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ son útiles para la determinación de la estructura. La mayoría de los enlaces dobles sustituidos de manera no simétrica producen absorciones observables de los estiramientos en la región de 1600 a 1680 cm^{-1} . Las frecuencias específicas de la vibración de estiramiento de los enlaces dobles dependen de si hay otro enlace doble cercano. Cuando dos enlaces dobles están separados por un enlace sencillo (como en el ciclohexa-1,3-dieno en la siguiente figura) se dice que están **conjugados**. Como se verá en el capítulo 15, los enlaces dobles conjugados son ligeramente más estables que los enlaces dobles aislados debido a que hay una cantidad pequeña de enlazamiento π entre ellos. Este traslape entre los enlaces π deja una densidad electrónica un poco menor en los enlaces dobles. Como resultado, son un poco menos rígidos y vibran de manera más lenta que un enlace doble aislado. Los enlaces dobles aislados absorben de 1640 a 1680 cm^{-1} , mientras que los enlaces dobles conjugados absorben de 1620 a 1640 cm^{-1} .

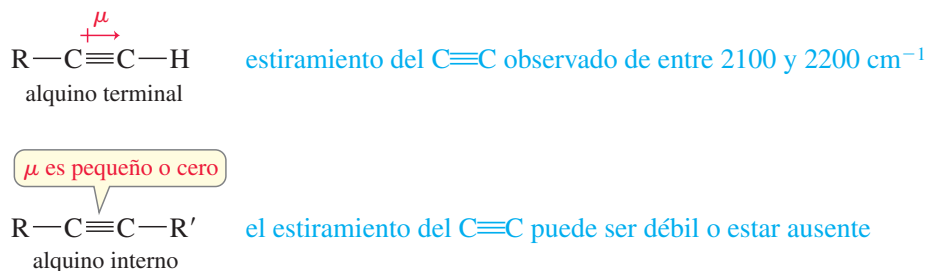


El efecto de la conjugación es incluso más pronunciado en los compuestos aromáticos, los cuales tienen tres enlaces dobles conjugados en un anillo de seis miembros. Los enlaces $\text{C}=\text{C}$ aromáticos son más como $1\frac{1}{2}$ enlaces que los enlaces dobles verdaderos, y su enlazamiento $\pi(\pi)$ reducido resulta en enlaces menos rígidos con frecuencias de estiramiento más bajas, de 1600 cm^{-1}

*Frecuencias características de los estiramientos $\text{C}=\text{C}$*

$\text{C}=\text{C}$ aislado	$1640\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$
$\text{C}=\text{C}$ conjugado	$1620\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$
$\text{C}=\text{C}$ aromático	aprox., 1600 cm^{-1}

Los enlaces triples carbono-carbono en los alquinos son más fuertes y rígidos que los enlaces sencillos o dobles carbono-carbono y absorben la luz infrarroja a frecuencias más altas. La mayoría de los enlaces triples $\text{C}\equiv\text{C}$ de los alquinos tienen frecuencias de estiramiento de entre 2100 y 2200 cm^{-1} . Los alquinos terminales por lo regular dan señales de estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ pronunciadas de intensidad moderada. Sin embargo, la absorción de estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ de un alquino interno puede ser débil o estar ausente debido a la simetría del enlace triple disustituido con un momento dipolar muy pequeño o de cero.

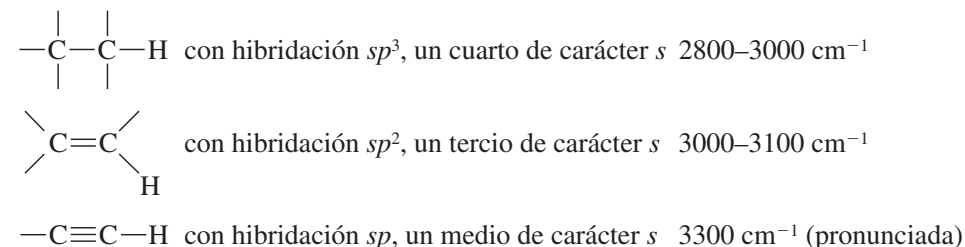


12-7B Estiramiento del enlace carbono-hidrógeno

Los alcanos, alquenos y alquinos también tienen frecuencias características de estiramiento del $\text{C}-\text{H}$. Los enlaces carbono-hidrógeno que involucran átomos de carbono con hibridación sp^3 por lo general absorben a frecuencias justo debajo (a la derecha de 3000 cm^{-1}). Aquellos que involucran átomos de carbono con hibridación sp^2 absorben a frecuencias justo arriba (a la izquierda) de 3000 cm^{-1} . Explicamos esta diferencia por medio de la cantidad de carácter s en el orbital del carbono empleado para formar el enlace. El orbital s está más cerca del núcleo que los orbitales p y resultan enlaces más resistentes y rígidos a partir de los orbitales con más carácter s . Incluso si la absorción del $\text{C}=\text{C}$ de un alqueno es débil o está ausente, el estiramiento del $\text{C}-\text{H}$ insaturado arriba de 3000 cm^{-1} revela la presencia del enlace doble.

Un orbital sp^3 tiene un cuarto de carácter s , y un orbital sp^2 tiene un tercio de carácter s . Esperamos que el enlace del orbital sp^2 sea ligeramente más fuerte, con una frecuencia de vibración más alta. El enlace $\text{C}-\text{H}$ de un alquino terminal se forma usando un orbital híbrido sp , con aproximadamente un medio de carácter s . Este enlace es más rígido que un enlace $\text{C}-\text{H}$ que usa un carbono con hibridación sp^3 o sp^2 , y absorbe a una frecuencia más alta: alrededor de 3300 cm^{-1} .

Frecuencias de estiramiento de los enlaces $\text{C}-\text{H}$: $sp > sp^2 > sp^3$



12-7C Interpretación de los espectros IR de los hidrocarburos

La figura 12-7 compara los espectros IR del hexano, hex-1-eno y (Z)-oct-2-eno. El espectro del hexano es similar al del octano (figura 12-6). Las frecuencias de estiramiento de los $\text{C}-\text{H}$ forman una banda de entre 2800 y 3000 cm^{-1} , y las bandas en la región de la huella digital se deben a las vibraciones de flexión explicadas para la figura 12-6. Este espectro simplemente indica la *ausencia* de cualquier grupo funcional activo en el IR.

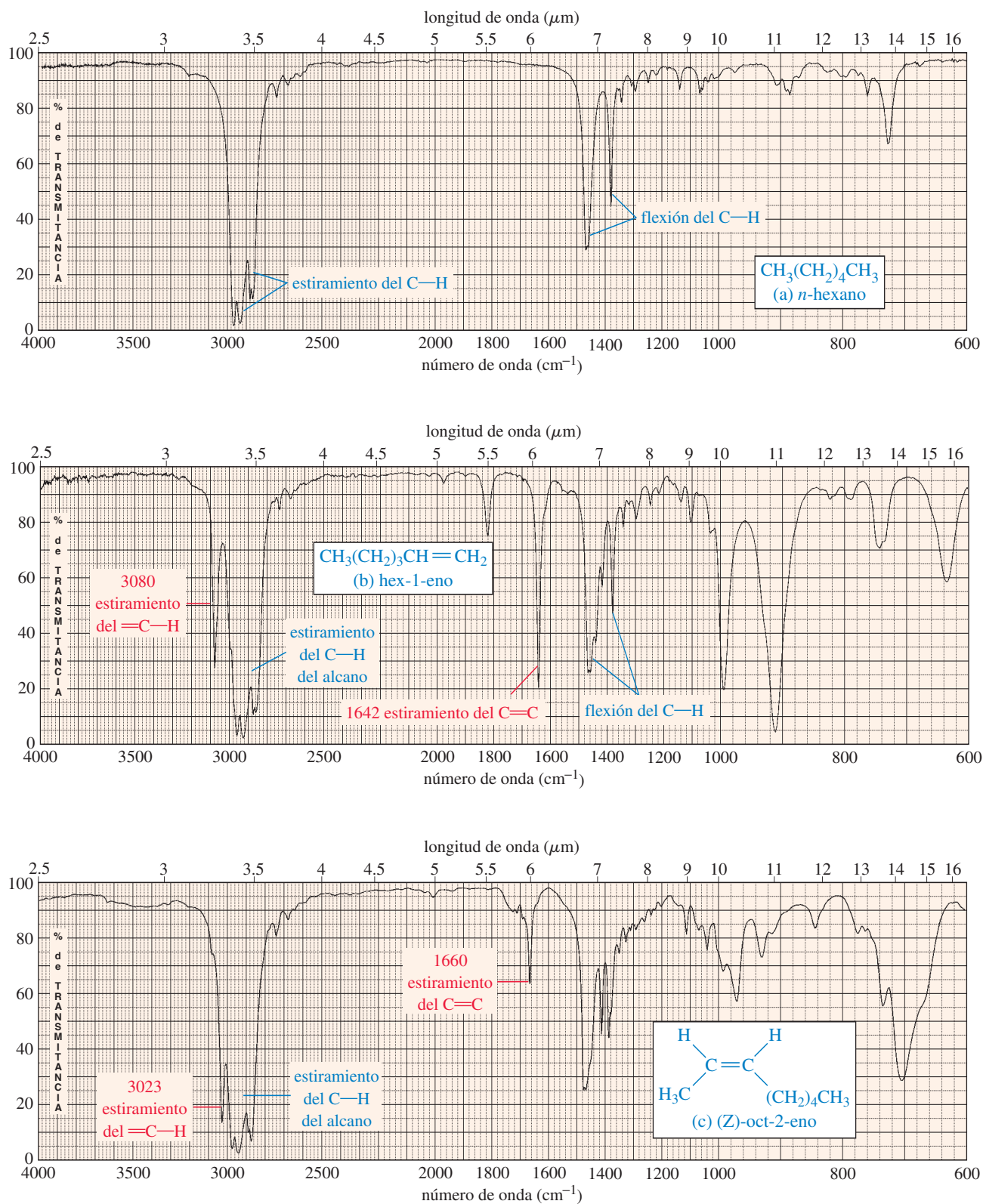
El espectro del hex-1-eno muestra absorciones adicionales características de un enlace doble. El estiramiento del $\text{C}-\text{H}$ en 3080 cm^{-1} corresponde a los enlaces $=\text{C}-\text{H}$ de alqueno que involucran carbonos con hibridación sp^2 . La absorción en 1642 cm^{-1} resulta del estiramiento del enlace doble $\text{C}=\text{C}$. (La banda pequeña en 1820 cm^{-1} es probablemente un armónico al doble de la frecuencia de la banda intensa en 910 cm^{-1}).

El espectro del (Z)-oct-2-eno (figura 12-7c) se parece al espectro del hex-1-eno, a excepción de que la absorción del estiramiento del $\text{C}=\text{C}$ en 1660 cm^{-1} es muy débil en el (Z)-oct-2-eno debido a que el enlace doble disustituido tiene un momento dipolar muy pequeño. Aun

Consejo

para resolver
problemas

El estiramiento del $=\text{C}-\text{H}$ insaturado, a la izquierda de 3000 cm^{-1} , debe alertarlo para que busque un estiramiento débil del $\text{C}=\text{C}$.



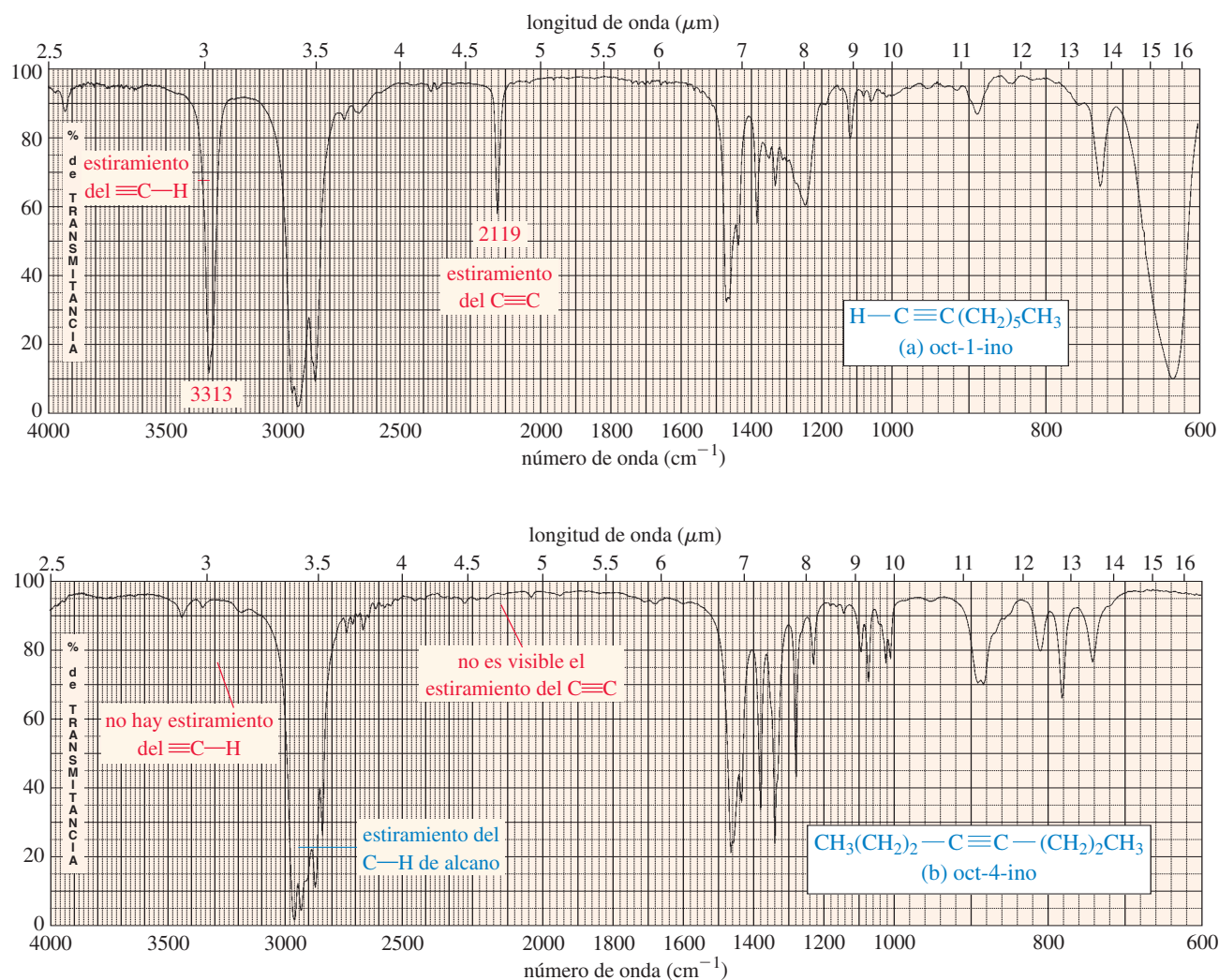
■ FIGURA 12-7

Comparación de los espectros IR del (a) hexano, (b) hex-1-eno y (c) (Z)-oct-2-eno. Las absorciones más características en el espectro del hex-1-eno son el estiramiento del $\text{C}=\text{C}$ en 1642 cm^{-1} y el estiramiento del $=\text{C—H}$ insaturado en 3080 cm^{-1} . El enlace doble sustituido casi de manera simétrica en el (Z)-oct-2-eno da una absorción débil del $\text{C}=\text{C}$ en 1660 cm^{-1} . Sin embargo, el estiramiento del $=\text{C—H}$ insaturado en 3023 cm^{-1} sigue siendo aparente.

cuando la absorción de estiramiento del $\text{C}=\text{C}$ es débil o está ausente, la absorción de estiramiento del =C-H insaturado justo debajo de 3000 cm^{-1} sigue sugiriendo la presencia de un enlace doble de alqueno.

La figura 12-8 compara los espectros IR del oct-1-ino y del oct-4-ino. Además de las absorciones de los alcanos, el espectro del oct-1-ino muestra bandas pronunciadas en 3313 y 2119 cm^{-1} . La absorción en 3313 cm^{-1} resulta del estiramiento del enlace =C-H rígido formado por el carbono del alquino con hibridación sp . La absorción en 2119 cm^{-1} resulta del estiramiento del enlace triple $\text{C}\equiv\text{C}$.

El espectro del oct-4-ino no es de mucha utilidad. Dado que no hay hidrógeno acetilénico, no hay absorción de estiramiento del =C-H en aproximadamente 3300 cm^{-1} . Tampoco hay absorción visible del estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ de 2100 a 2200 cm^{-1} , debido a que el enlace triple disustituido tiene un momento dipolar muy pequeño. Este espectro no nos alerta sobre la presencia de un enlace triple.



■ FIGURA 12-8

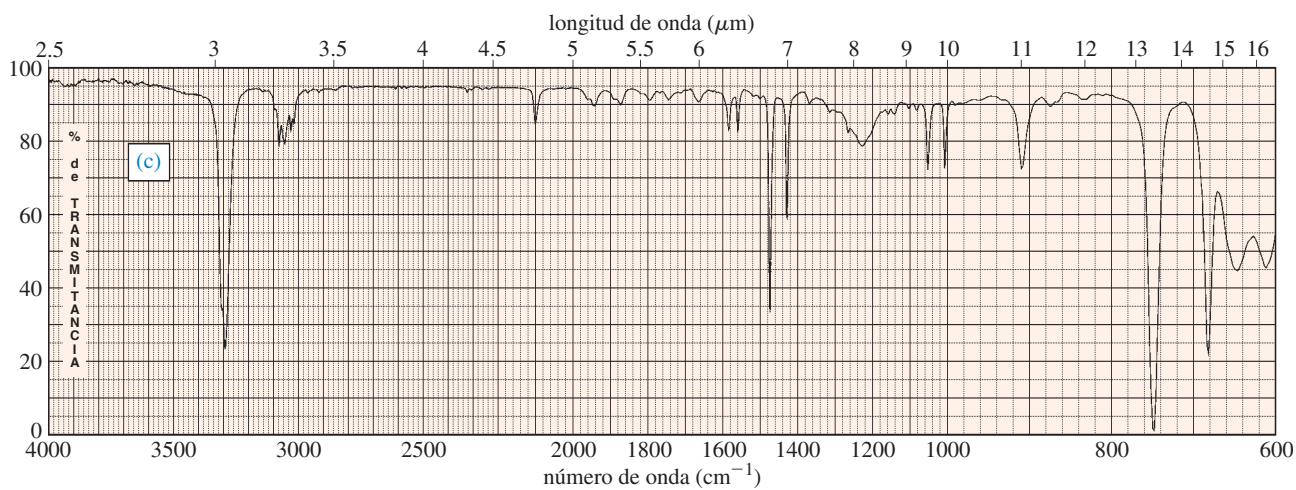
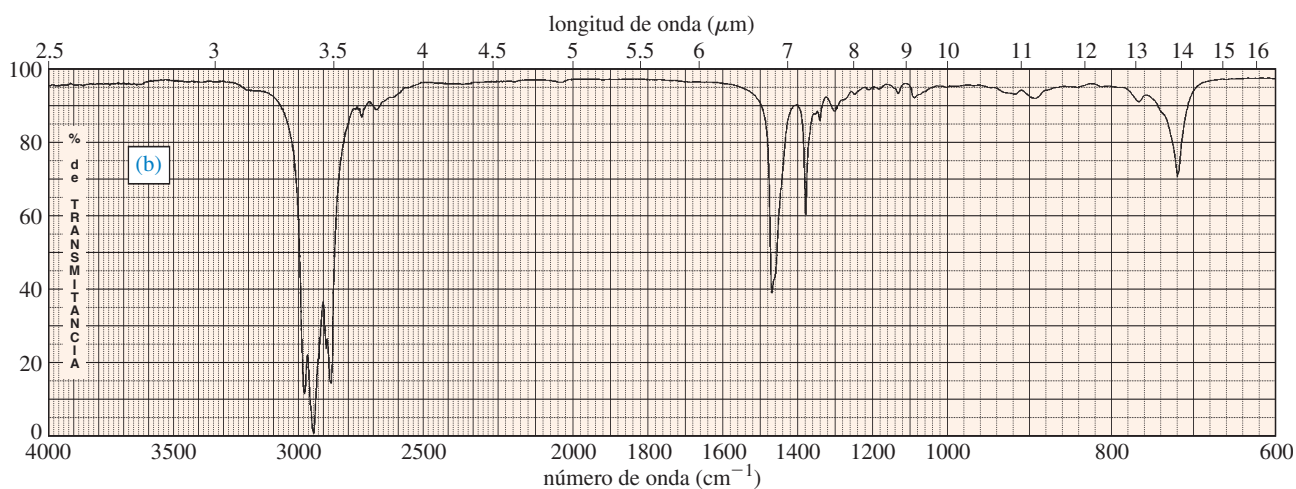
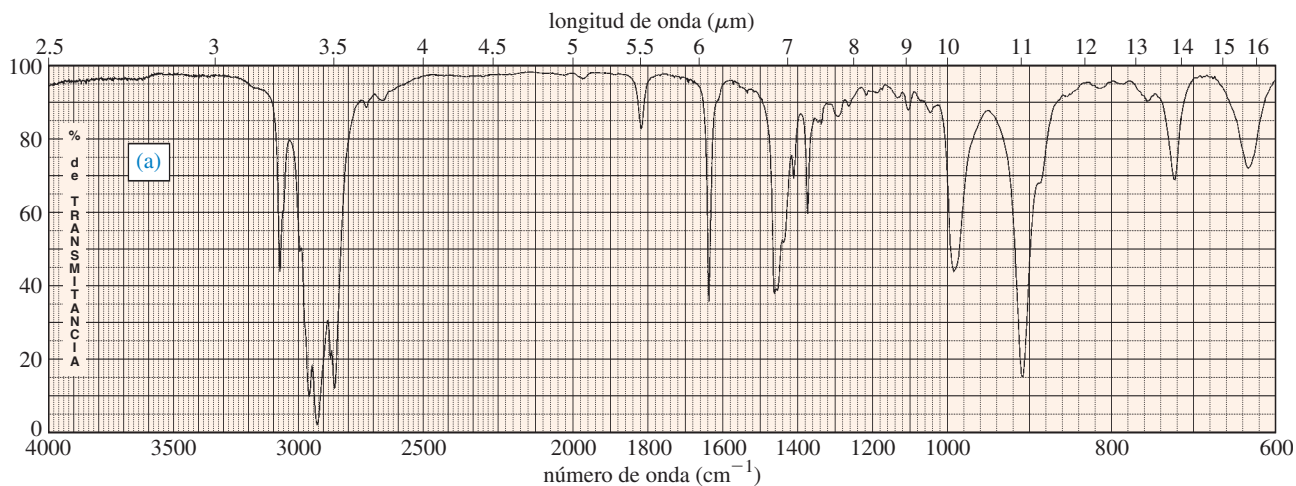
Comparación de los espectros IR del oct-1-ino y del oct-4-ino

(a) El espectro IR del oct-1-ino muestra absorciones características en 3313 cm^{-1} (estiramiento =C-H alquínico) y en 2119 cm^{-1} (estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$).

(b) No podemos decir que el oct-4-ino es un alquino a partir de su espectro IR debido a que no muestra ninguna de las absorciones características observadas en (a). No hay enlace =C-H alquínico, y su enlace triple sustituido de manera simétrica tiene un momento dipolar tan pequeño como para producir la absorción de estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ observada en el espectro del oct-1-ino.

PROBLEMA 12-3

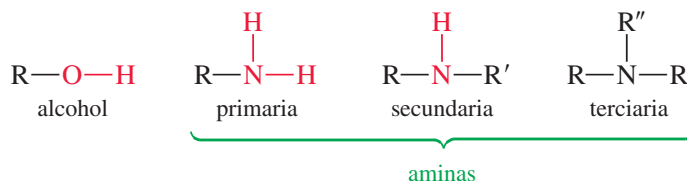
Cada uno de los siguientes espectros corresponde a un hidrocarburo, determine si el compuesto es un alcano, un alqueno, un alquino o un hidrocarburo aromático y asigne las bandas principales arriba (a la izquierda de) de 1600 cm^{-1} . Puede estar presente más de un grupo insaturado.



12-8

Absorciones características de alcoholes y aminas

Los enlaces O—H de los alcoholes y los enlaces N—H de las aminas son fuertes y rígidos. Las frecuencias de vibración de los enlaces O—H y N—H ocurren por tanto a frecuencias más altas que las de la mayoría de los enlaces C—H (excepto para los enlaces $\equiv\text{C—H}$ alquínico).



Frecuencias de estiramiento O—H y N—H

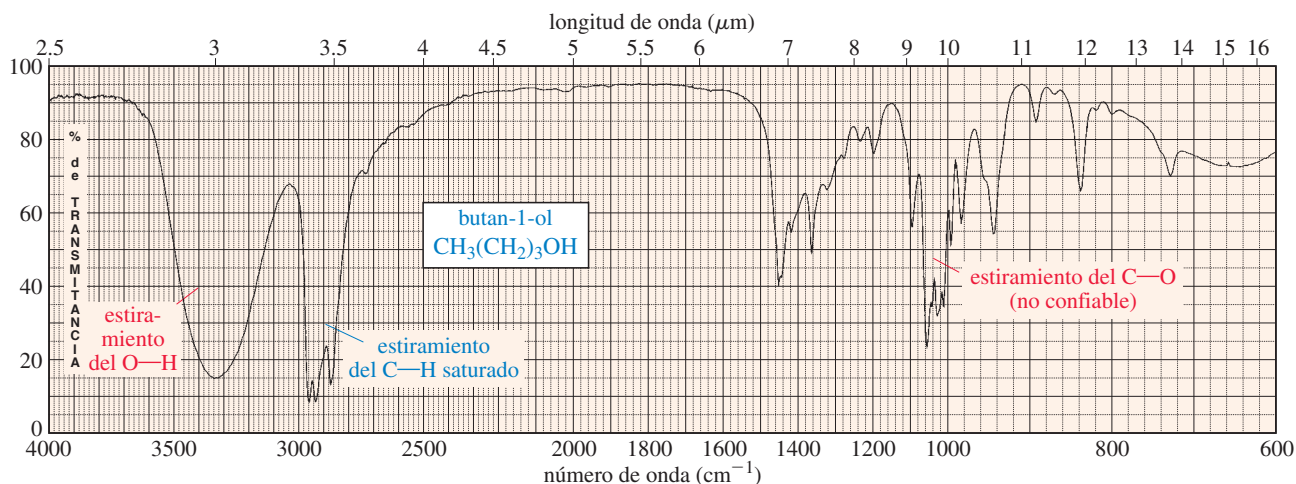
O—H de alcohol	3300 cm^{-1} , ancho
O—H de ácido	3000 cm^{-1} , ancho
N—H de amina	3300 cm^{-1} , ancho con bandas finas

Los enlaces O—H de los alcoholes absorben en una gran variedad de frecuencias, centradas aproximadamente en 3300 cm^{-1} . Las moléculas de los alcoholes están involucradas en enlaces por puente de hidrógeno, con diferentes reordenamientos a cada instante. Las frecuencias del estiramiento O—H reflejan esta diversidad de reordenamientos por los enlaces por puente de hidrógeno, lo que resulta en absorciones muy anchas. Observe la absorción ancha del O—H centrada en aproximadamente 3300 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo del butan-1-ol (figura 12-9).

Como los alcoholes, los ácidos carboxílicos dan absorciones del O—H que son anchas por el enlace por puente de hidrógeno. Sin embargo, la absorción ancha del O—H de ácido por lo regular está centrada en 3000 cm^{-1} (en comparación con 3300 cm^{-1} para un alcohol) debido al enlace por puente de hidrógeno más fuerte entre las moléculas de ácido (vea la sección 12-9A).

La figura 12-9 también muestra una absorción intensa del estiramiento del C=O centrada cerca de 1060 cm^{-1} . Los compuestos con enlaces C=O (por ejemplo, los alcoholes y los éteres) por lo general muestran absorciones intensas en el intervalo de 1000 a 1200 cm^{-1} ; sin embargo, hay otros grupos funcionales que también absorben en esta región. Por tanto, una banda intensa entre 1000 y 1200 cm^{-1} no necesariamente implica un enlace C=O, pero la ausencia de una absorción en esta región sugiere la ausencia de un enlace C=O. Para los éteres sencillos, esta absorción no confiable del C=O por lo regular es la única evidencia de que el compuesto podría ser un éter.

Los enlaces N—H de las aminas también tiene frecuencias de estiramiento en la región de 3300 cm^{-1} o incluso ligeramente más altas. Como los alcoholes, las aminas participan en el



■ FIGURA 12-9

El espectro IR del butan-1-ol muestra una absorción ancha e intensa del estiramiento del O—H centrada en 3300 cm^{-1} . La forma ancha se debe a la naturaleza diversa de las interacciones de los enlaces por puente de hidrógeno de las moléculas de alcohol.

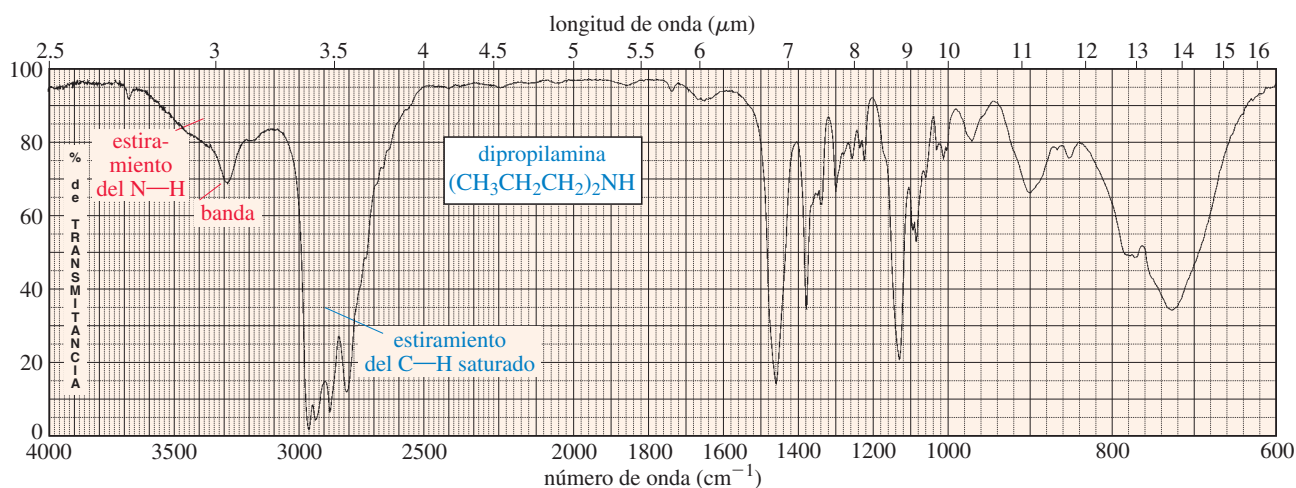


FIGURA 12-10

El espectro IR de la dipropilamina muestra una absorción ancha del estiramiento del N—H centrada en aproximadamente 3300 cm^{-1} . Observe la banda en esta absorción ancha.

enlace por puente de hidrógeno que puede ampliar las absorciones del N—H. Sin embargo, con las aminas la absorción es un poco más débil y puede haber una o más bandas superpuestas en la absorción ancha del estiramiento N—H; con frecuencia una banda del N—H para el enlace sencillo N—H de una amina secundaria (R_2NH) y dos bandas del N—H para el estiramiento simétrico y antisimétrico de los dos enlaces N—H en una amina primaria (RNH_2). Estas bandas pronunciadas, combinadas con la presencia de nitrógeno en la fórmula molecular, ayudan a distinguir las aminas de los alcoholes. Las aminas terciarias (R_3N) no tienen enlaces N—H y no dan origen a absorciones de estiramiento del N—H en el espectro IR. La figura 12-10 muestra el espectro de la dipropilamina, una amina secundaria.

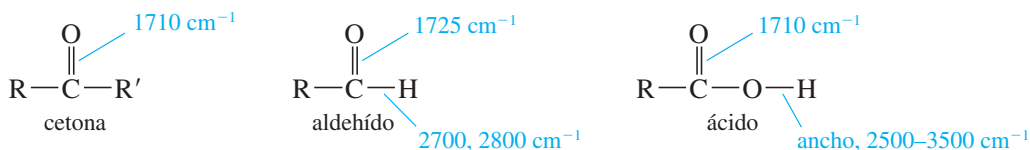
Debido a que tiene un momento dipolar grande, el enlace doble $\text{C}=\text{O}$ produce absorciones infrarrojas intensas de estiramiento. Los grupos carbonilo absorben a frecuencias de 1700 cm^{-1} , pero la frecuencia exacta depende del grupo funcional específico y del resto de la molécula. Por estas razones, la espectroscopia infrarroja con frecuencia es el mejor método para detectar e identificar el tipo de grupo carbonilo en un compuesto desconocido. Para simplificar nuestra explicación de las absorciones del grupo carbonilo, primero consideramos las frecuencias “normales” del estiramiento para cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos sencillos, después examinamos los tipos de grupos carbonilo que se desvían de esta frecuencia.

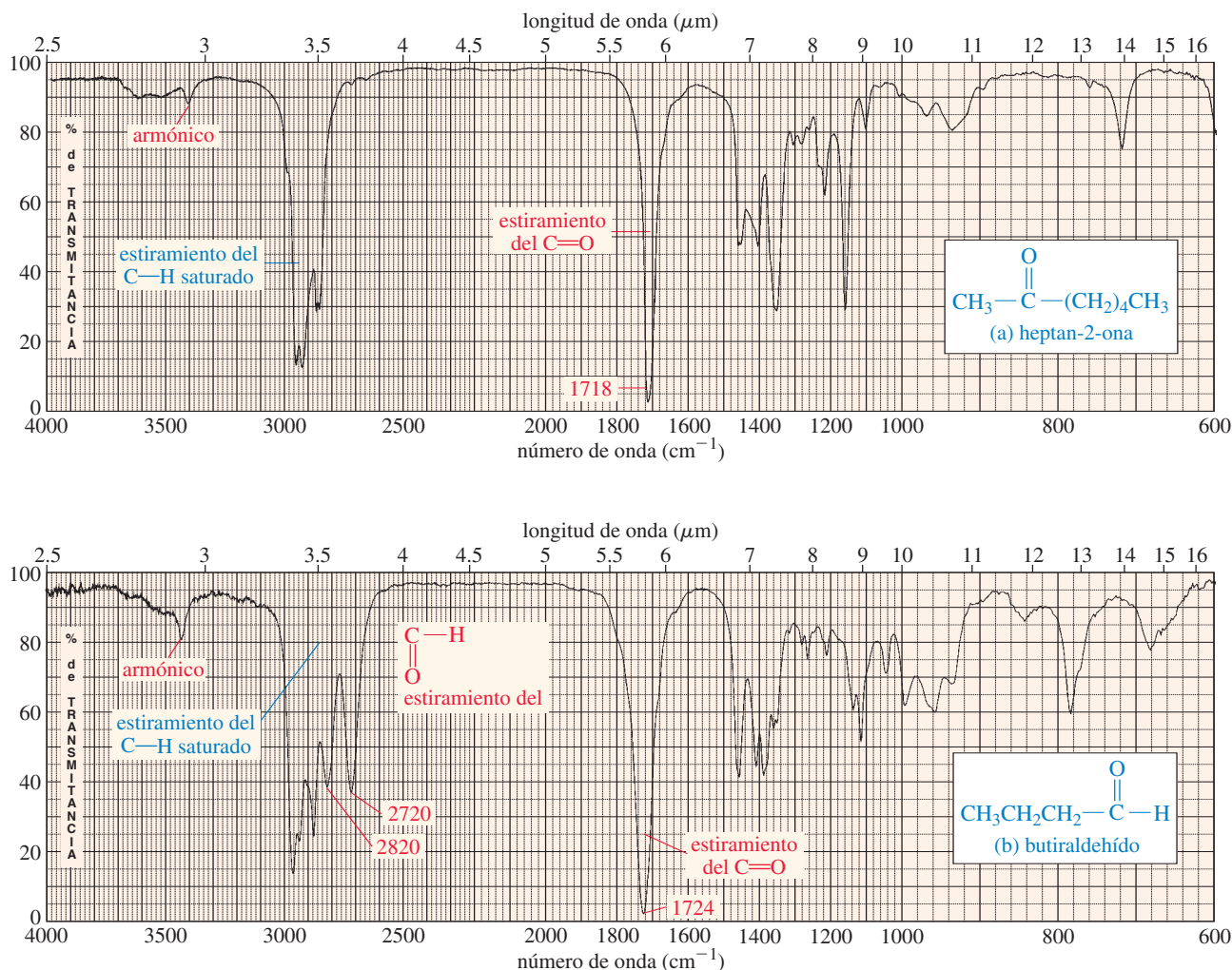
12-9

Absorciones características de los compuestos carbonílicos

12-9A Cetonas, aldehídos y ácidos sencillos

Las vibraciones de estiramiento del $\text{C}=\text{O}$ de las cetonas y los ácidos carboxílicos sencillos ocurren a frecuencias de alrededor de 1710 cm^{-1} . Las de los aldehídos son un poco más altas, de alrededor de 1725 cm^{-1} . Estas frecuencias son más altas que las de los enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ debido a que el enlace doble $\text{C}=\text{O}$ es más fuerte y más rígido. Las absorciones del grupo carbonilo pueden ser tan intensas que producen bandas de armónicos pequeñas a alrededor de 3400 cm^{-1} , duplicando su frecuencia fundamental.





■ FIGURA 12-11

Espectros de infrarrojo de la (a) heptan-2-ona y del (b) butiraldehído. La cetona y el aldehído muestran absorciones del grupo carbonilo intensas cerca de 1720 cm^{-1} . En el espectro del aldehído, hay dos bandas (2720 y 2820 cm^{-1}) características del estiramiento del C—H del grupo aldehído.

Consejo

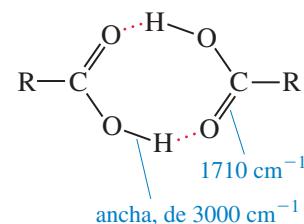
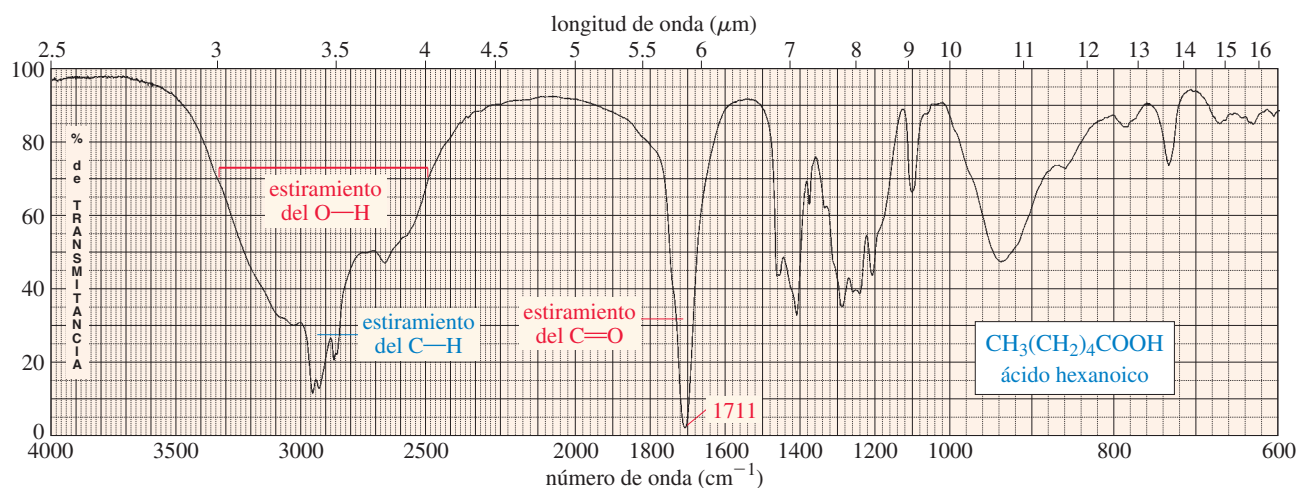
para resolver problemas

Los espectros reales son rara vez perfectos. Las muestras con frecuencia contienen trazas de agua, lo que da absorciones débiles en la región del O—H.

Muchos compuestos se oxidan en el aire. Por ejemplo, los alcoholes con frecuencia dan absorciones débiles del $\text{C}=\text{O}$ a partir de impurezas oxidadas.

Además de la absorción intensa de estiramiento del $\text{C}=\text{O}$, un aldehído muestra un conjunto característico de dos frecuencias bajas del estiramiento del C—H de 2700 y 2800 cm^{-1} . Ni una cetona ni un ácido producen absorciones en estas posiciones. La figura 12-11 compara los espectros de infrarrojo de una cetona y de un aldehído. Observe las absorciones características del estiramiento del grupo carbonilo en ambos espectros, así como las absorciones del C—H de aldehído en 2720 y 2820 cm^{-1} en el espectro del butiraldehído. Ambos espectros en la figura 12-11 también muestran bandas de armónicos pequeñas de 3400 cm^{-1} , duplicando las frecuencias del grupo carbonilo.

Un ácido carboxílico produce una absorción característica y ancha del O—H además de la absorción intensa del estiramiento del grupo carbonilo (figura 12-12). Debido al enlace por puente de hidrógeno inusualmente intenso en los ácidos carboxílicos, la frecuencia ancha del estiramiento del O—H se desplaza a aproximadamente 3000 cm^{-1} , centrada en la parte superior de la absorción usual del C—H. Esta absorción ancha del O—H (la cual puede tener un borde o bandas pequeñas de $2500\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$) se extiende más allá de la región del estiramiento del C—H. La participación del grupo carbonilo del ácido en el enlace por puente de hidrógeno con frecuencia también resulta en la ampliación de la absorción intensa del grupo carbonilo.

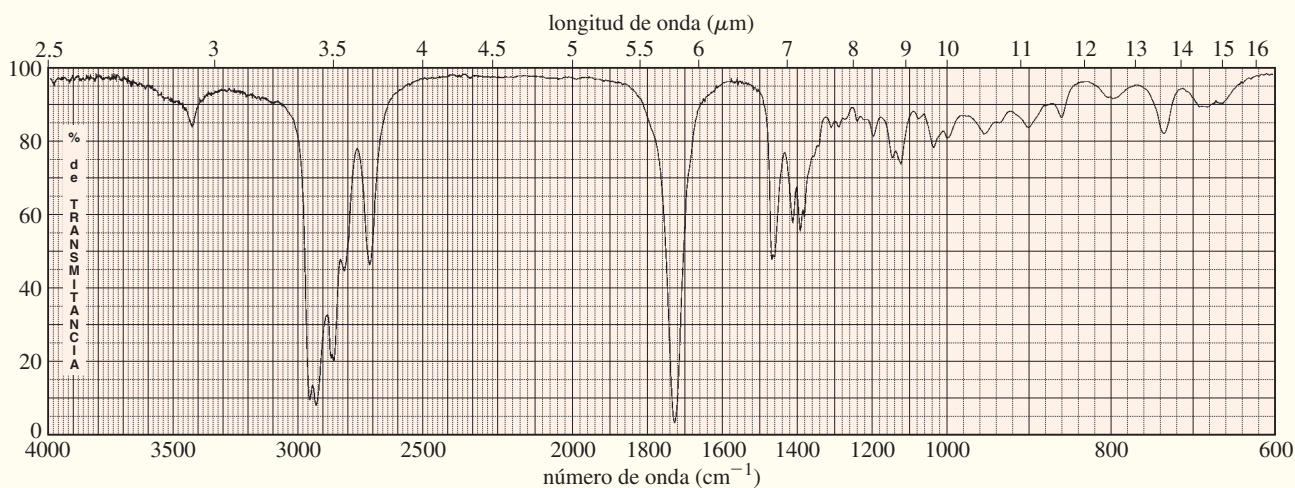


■ FIGURA 12-12

Espectro de infrarrojo del ácido hexanoico. Los ácidos carboxílicos muestran una absorción ancha del O—H de 2500 a 3500 cm^{-1} . Esta absorción le da a toda la región del estiramiento del C—H una apariencia bastante ancha, puntualizada por absorciones más pronunciadas del estiramiento del C—H.

PROBLEMA RESUELTO 12-1

Determine el(los) grupo(s) funcional(es) en el compuesto cuyo espectro IR aparece aquí.

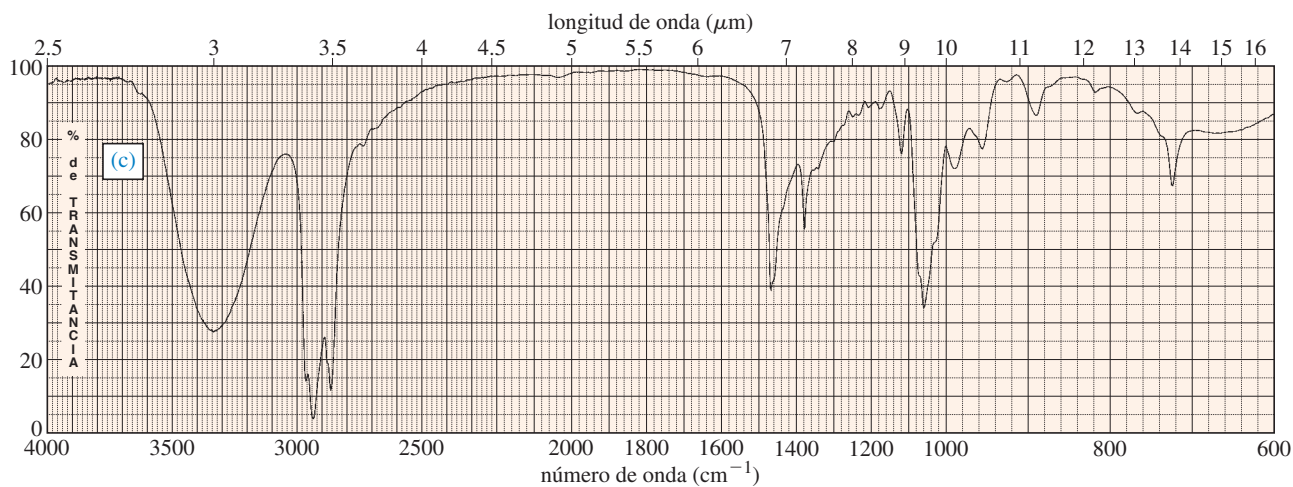
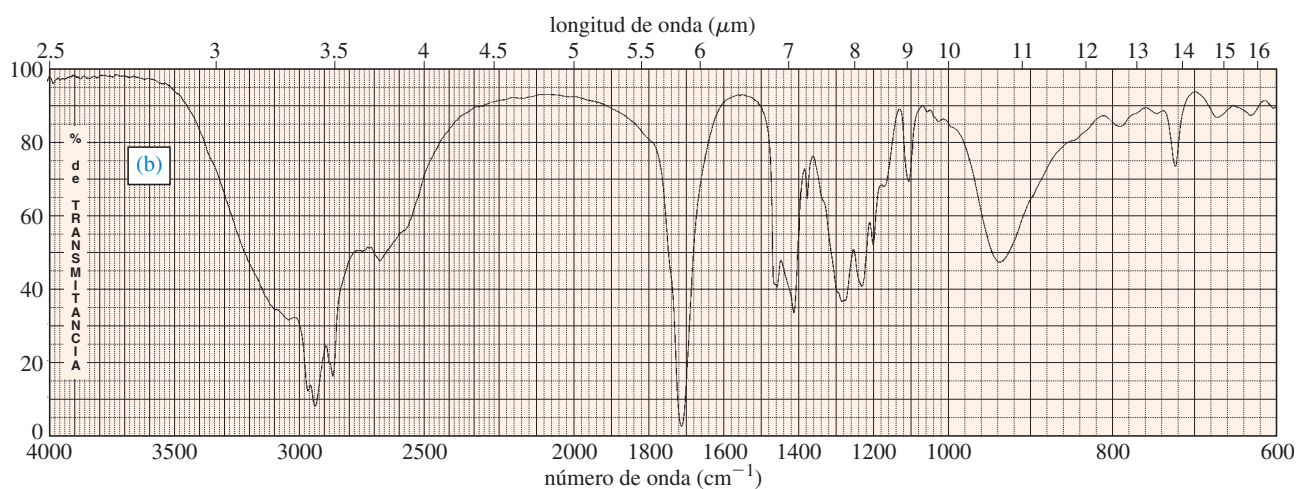
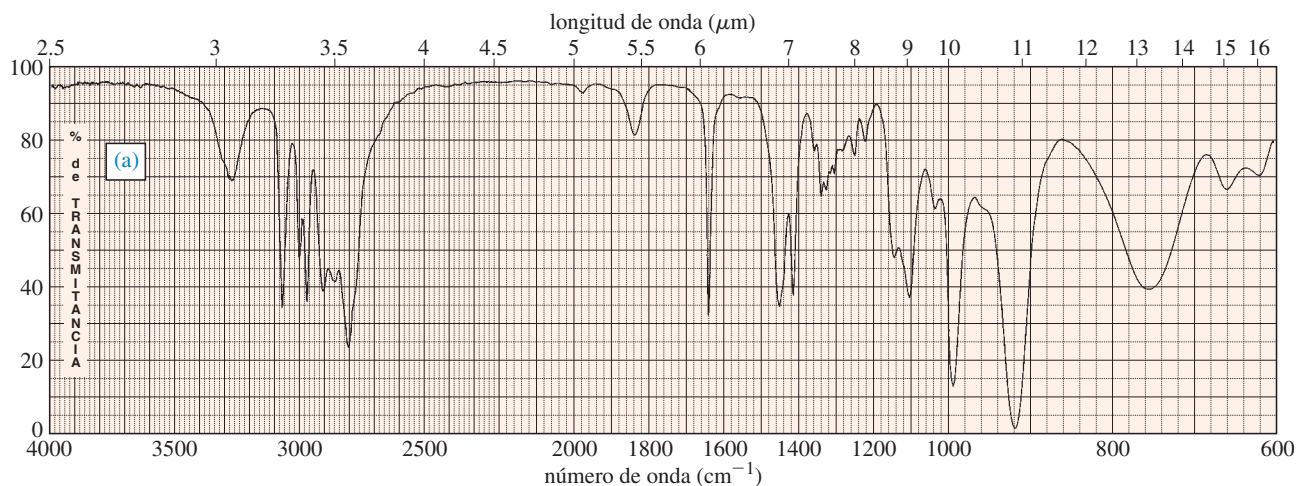


SOLUCIÓN

Primero, observe el espectro y vea qué bandas (fuera de la región de la huella digital) no parecen bandas de alcano: una banda débil de 3420 cm^{-1} , una banda intensa de 1725 cm^{-1} , y una banda en la región inusual del estiramiento del C—H. La región del C—H tiene dos bandas adicionales de 2720 y 2820 cm^{-1} . La banda intensa en 1725 cm^{-1} debe ser de un grupo C=O, y las bandas en 2720 y 2820 cm^{-1} sugieren un aldehído. La banda débil de 3420 cm^{-1} podría confundirse con un O—H de alcohol. A partir de la experiencia, sabemos que los alcoholes dan absorciones mucho más fuertes y más anchas del O—H. Esta banda pequeña probablemente es un armónico de la absorción intensa del C=O. Muchos espectros IR muestran absorciones pequeñas en la región del O—H a partir de armónicos, del agua o de otras impurezas.

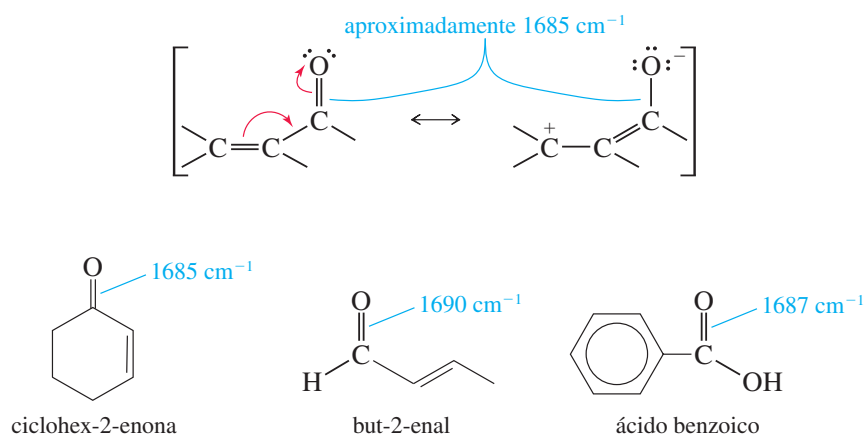
PROBLEMA 12-4

Se proporcionan los espectros para tres compuestos. Cada compuesto tiene uno o más de los siguientes grupos funcionales: alcohol, amina, cetona, aldehído y ácido carboxílico. Determine el(los) grupo(s) funcional(es) en cada compuesto y asigne las bandas principales arriba de 1600 cm^{-1} .



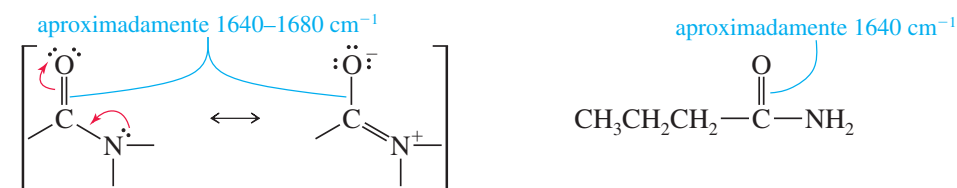
12-9B Disminución de las frecuencias de los grupos carbonilo debido a la resonancia carbonilo debido a la resonancia

En la sección 12-7A vimos que la conjugación de un enlace doble $C=C$ disminuye la frecuencia de estiramiento. Esto también es verdadero para los grupos carbonilo conjugados, como se muestra a continuación. La deslocalización de los electrones π reduce la densidad electrónica del enlace doble del grupo carbonilo, debilitándolo y disminuyendo la frecuencia de estiramiento de aproximadamente 1710 cm^{-1} a 1685 cm^{-1} para las cetonas, aldehídos y ácidos conjugados.



La absorción del $C=C$ de un compuesto carbonílico conjugado puede no ser aparente en el espectro IR debido a que es mucho más débil que la absorción del $C=O$. La presencia del enlace doble $C=C$ puede seguir siendo inferida a partir de su efecto sobre la frecuencia del $C=O$ y la presencia de las absorciones del $=C-H$ insaturado arriba de 3000 cm^{-1} .

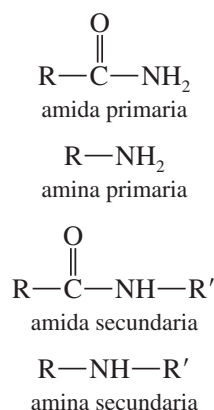
Los grupos carbonilo de las amidas absorben a frecuencias IR particularmente bajas: de aproximadamente 1640 a 1680 cm^{-1} (figura 12-13). La estructura de resonancia dipolar (mostrada a continuación) coloca parte del enlace π entre el carbono y el nitrógeno, dejando menos de un enlace doble $C=O$ completo.



La frecuencia muy baja del grupo carbonilo de la amida podría confundirse con el estiramiento del $C=C$ de un alqueno. Por ejemplo, considere los espectros de la butiramida ($C=O$ aproximadamente en 1640 cm^{-1}) y del 1-metilciclopenteno ($C=C$ en 1658 cm^{-1}) en la figura 12-13. Son evidentes tres diferencias sobresalientes en estos espectros: (1) La absorción del grupo carbonilo de la amida es mucho más intensa y ancha (por el enlace por puente de hidrógeno) que la absorción del enlace doble del alqueno; (2) hay absorciones importantes del estiramiento de $N-H$ en el espectro de la amida y (3) hay un estiramiento del $C-H$ insaturado (justo a la izquierda de 3000 cm^{-1}) en el espectro del alqueno. Estos ejemplos muestran que podemos distinguir entre las absorciones de los $C=O$ y $C=C$, aun cuando aparecen en la misma parte del espectro.

Al igual que las aminas primarias, la mayoría de las amidas primarias muestran dos bandas en la región de estiramiento del $N-H$ (3300 cm^{-1}), como en el espectro de la butiramida (figura 12-13). Las amidas secundarias (como las aminas secundarias) por lo general muestran una banda del $N-H$.

La frecuencia de la absorción IR del grupo $N-H$ de amida es sensible a la resistencia del enlace por puente de hidrógeno. Por tanto, la espectroscopia IR proporciona información estructural acerca de las conformaciones de los péptidos y proteínas, las cuales son estabilizadas por el enlace por puente de hidrógeno de los grupos amida.



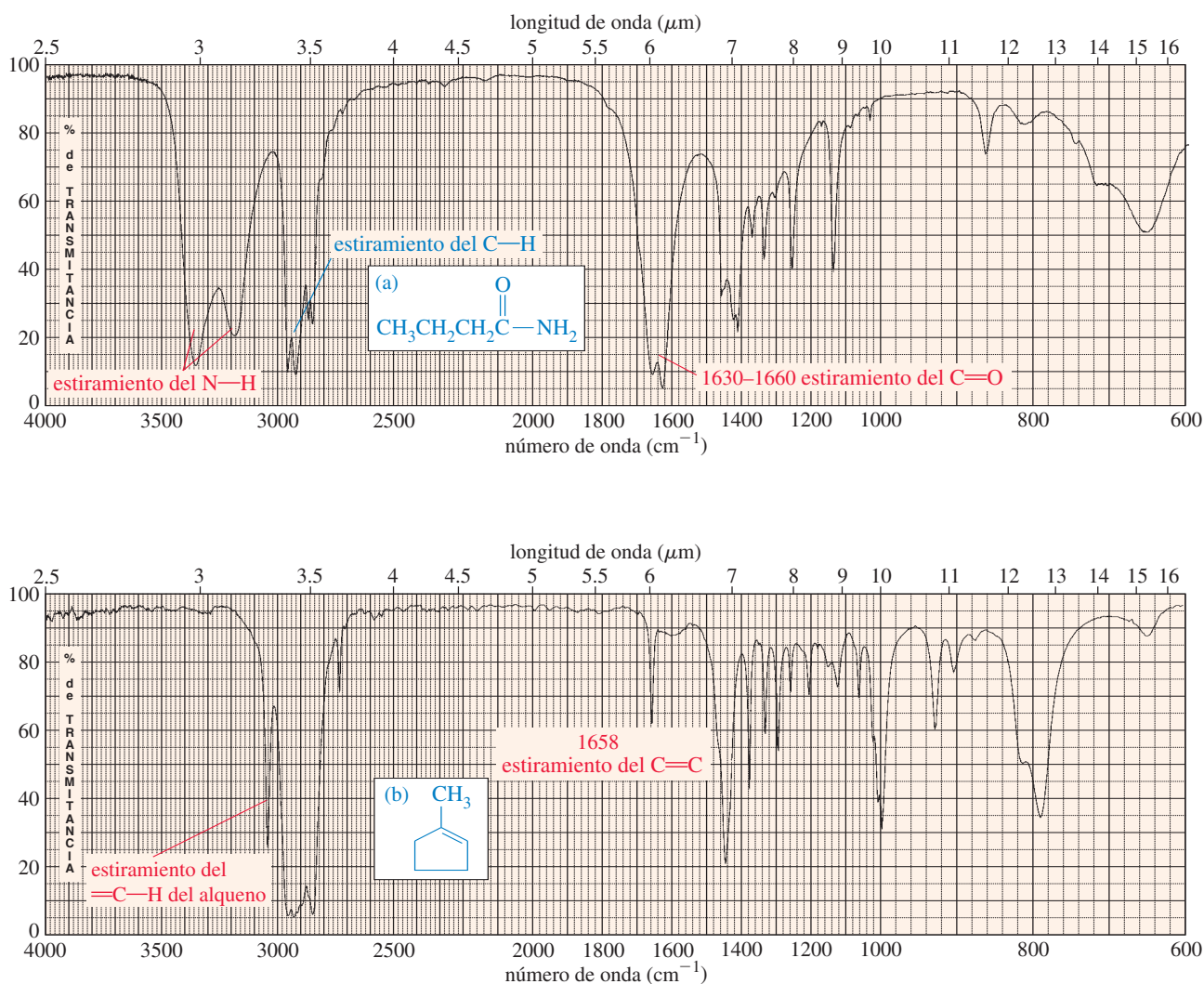


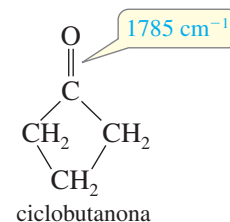
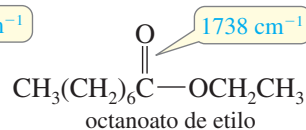
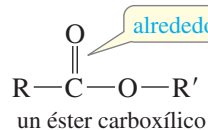
FIGURA 12-13

Espectros IR característicos de las amidas. El grupo carbonilo de la butiramida (a) y el enlace doble $C=C$ del 1-metilciclopenteno (b) absorben en la misma región, pero tres características distinguen al alqueno de la amida: (1) La absorción del $C=O$ de la amida es mucho más intensa y ancha que la del $C=C$; (2) hay absorciones del $N-H$ (cerca de 3300 cm^{-1}) en la amida y (3) hay una absorción del $=C-H$ insaturado en el alqueno.

La espectroscopia IR también puede emplearse para monitorear el progreso de las reacciones biológicas. Por ejemplo, la hidrólisis de los lípidos complejos (ésteres del glicerol) ocasiona una disminución característica en la intensidad de la absorción del grupo carbonilo del éster en 1735 cm^{-1} , con una aparición correspondiente de la absorción del ácido carboxílico cerca de 1710 cm^{-1} .

12-9C Absorciones del grupo carbonilo mayores a 1725 cm^{-1}

Algunos grupos carbonilo absorben a frecuencias *mayores* a 1725 cm^{-1} . Por ejemplo, los ésteres carboxílicos sencillos absorben alrededor de 1735 cm^{-1} . Estas absorciones de frecuencia más alta también se observan en las cetonas cíclicas tensadas (en un anillo de cinco miembros o menor). En un anillo pequeño, la tensión angular sobre el grupo carbonilo incrementa la densidad electrónica en el enlace doble $C=O$, lo que resulta en un enlace más fuerte y más rígido.



12-10

Absorciones características de los enlaces C—N

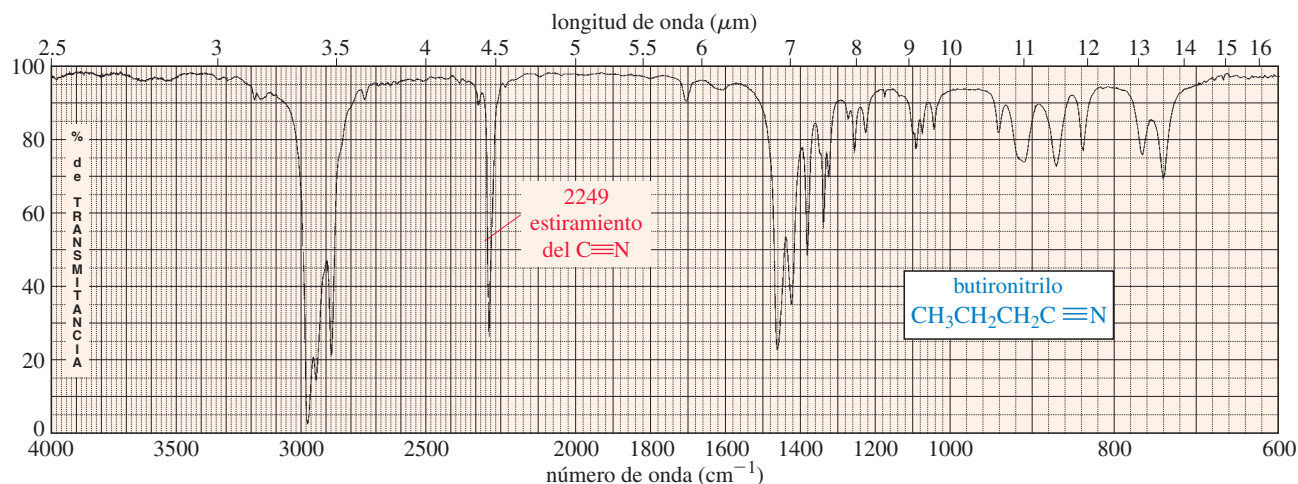
Las absorciones infrarrojas de los enlaces carbono-nitrógeno son similares a las de los enlaces carbono-carbono, excepto que los enlaces carbono-nitrógeno son más polares y dan absorciones más intensas. Los enlaces sencillos carbono-nitrógeno absorben aproximadamente en 1200 cm^{-1} , en una región cercana a varias absorciones de los C—C y C—O. Por tanto, el estiramiento del enlace sencillo C—N rara vez es útil para la determinación de la estructura.

Los enlaces dobles carbono-nitrógeno absorben en la misma región que los enlaces dobles C=C, alrededor de 1660 cm^{-1} ; sin embargo, el enlace C=N da origen a absorciones más intensas debido a su momento dipolar mayor. El estiramiento del C=N con frecuencia se parece en intensidad a la absorción de un grupo carbonilo.

El enlace carbono-nitrógeno más fácil de reconocer es el enlace triple de un nitrilo (figura 12-14). La frecuencia de estiramiento del enlace C≡N del nitrilo es cercana a la de un enlace triple C≡C acetilénico, alrededor de 2200 cm^{-1} ; sin embargo, los nitrilos por lo general absorben por *arriba* de 2200 cm^{-1} (2200 a 2300 cm^{-1}), mientras que los alquinos absorben *debajo* de 2200 cm^{-1} . También, los enlaces triples de los nitrilos son más polares que los enlaces triples C≡C, por lo que los nitrilos producen absorciones más intensas que los alquinos.

Frecuencias de estiramiento de los enlaces C—N

	C—N	1200 cm^{-1}	} por lo regular intensas
	C=N	1660 cm^{-1}	
	C≡N	$>2200\text{ cm}^{-1}$	
por comparación:	C≡C	$<2200\text{ cm}^{-1}$	(por lo regular moderada o débil)



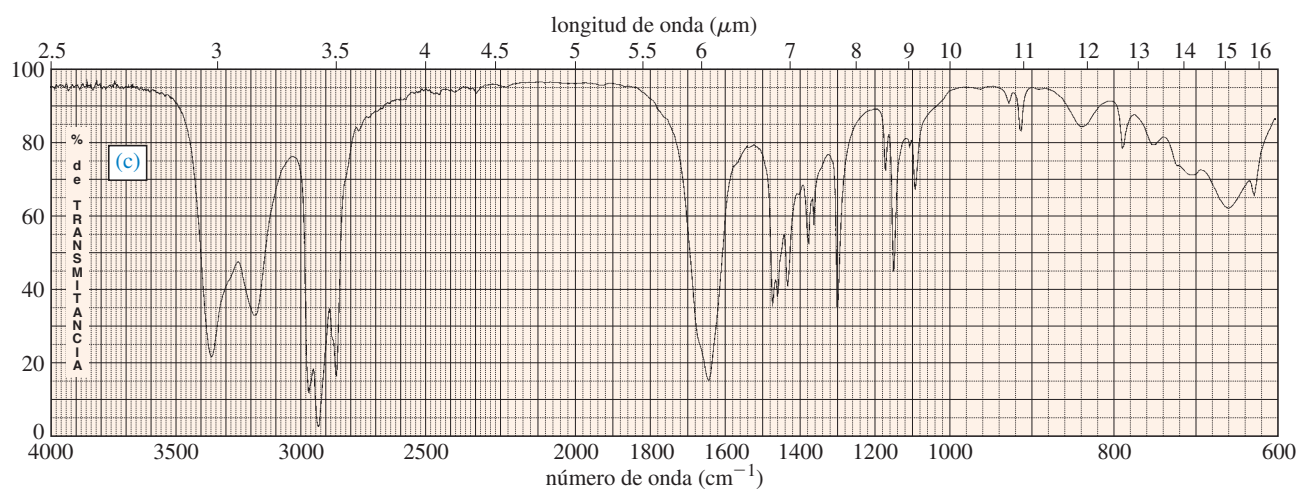
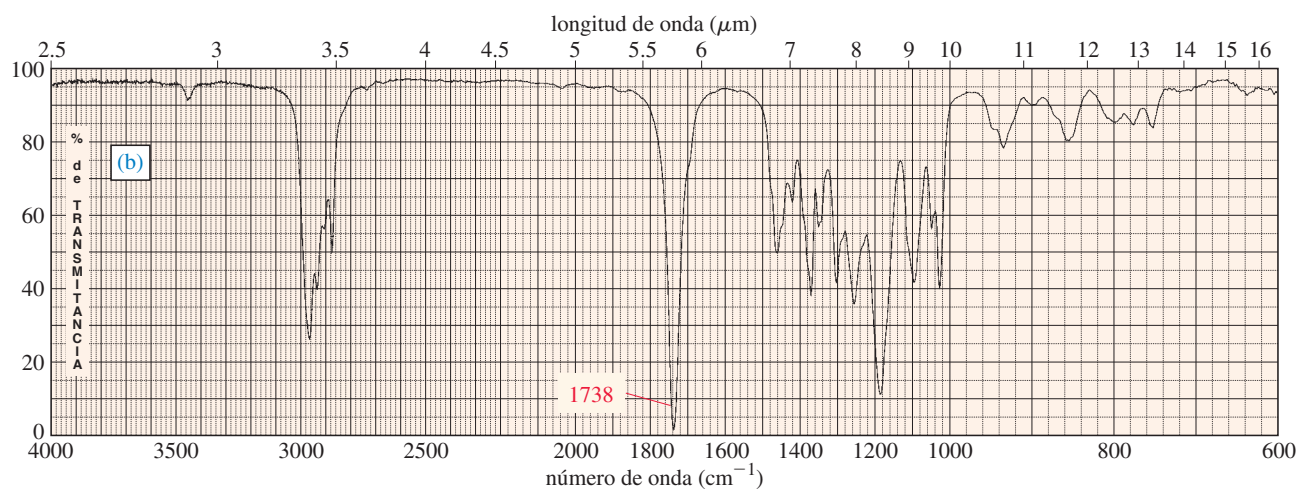
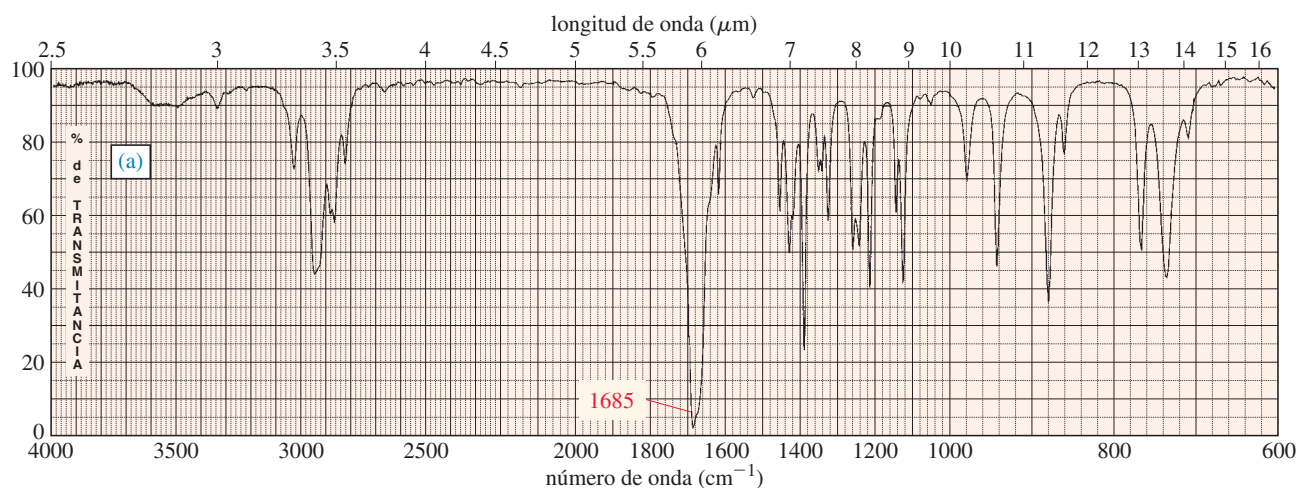
■ FIGURA 12-14

Las absorciones de estiramiento de los enlaces triples de los nitrilos son a frecuencias ligeramente mayores (y por lo regular más intensas) que las de los enlaces triples de los alquinos. Compare este espectro del butironitrilo con el del oct-1-ino en la figura 12-8.

PROBLEMA 12-5

Se tienen los espectros de infrarrojo para tres compuestos. Cada compuesto tiene uno o más de los siguientes grupos funcionales: cetona, éster, amida, nitrilo y alquino conjugados. Determine el(los) grupo(s) funcional(es) en cada compuesto y asigne las bandas principales arriba de 1600 cm^{-1}

(Continúa)



12-11

Resumen simplificado de las frecuencias de estiramientos IR

Puede parecer que hay demasiados números que memorizar en la espectroscopia infrarroja. En el apéndice 2 se presentan cientos de las absorciones características para distintos tipos de compuestos. Por favor consulte el apéndice 2 y observe que el apéndice 2A está organizado de manera visual, mientras que el apéndice 2B está organizado por grupos funcionales. Para uso diario, podemos arreglárnolas con sólo unas cuantas frecuencias de estiramiento, mostradas en la tabla 12-2. Cuando use esta tabla, recuerde que los números son aproximados y que

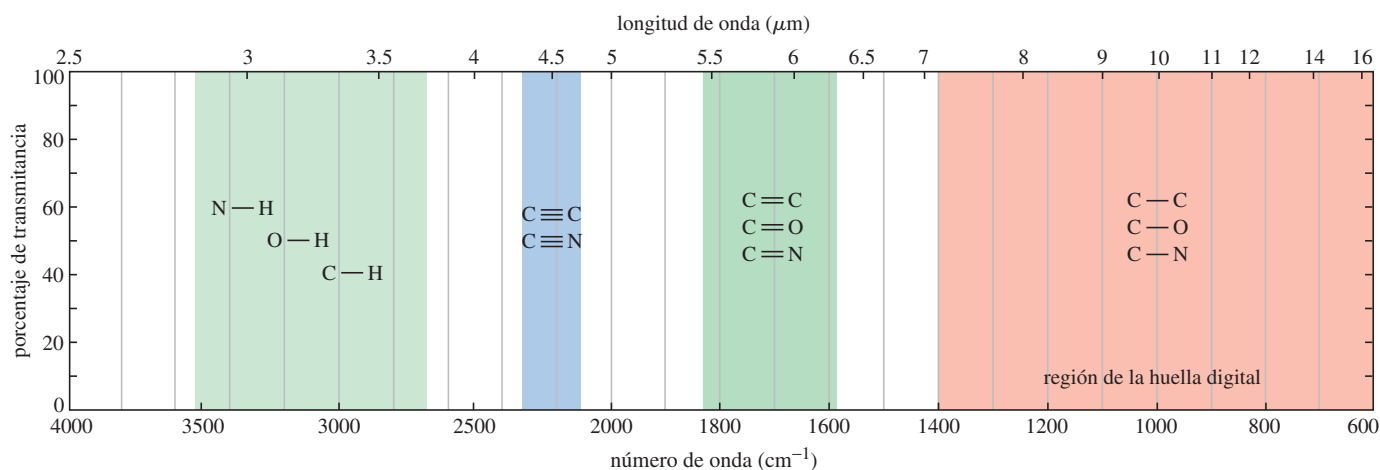


TABLA 12-2

Resumen de las frecuencias de estiramiento IR

Consejo para resolver problemas

Frecuencia (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Comentarios
3300	alcohol O—H amina, amida N—H alquino ≡C—H	siempre ancha puede ser ancha, pronunciada o ancha con bandas siempre pronunciada, por lo regular intensa
3000	alcano —C—H alqueno =C—H ácido O—H	justo debajo de 3000 cm ⁻¹ justo arriba de 3000 cm ⁻¹ muy ancha
2200	alquino —C≡C— nitrilo —C≡N	justo debajo de 2200 cm ⁻¹ justo arriba de 2200 cm ⁻¹
1710 (muy intensa)	carbonilo >C=O	cetonas, ácidos alrededor de 1710 cm ⁻¹ aldehídos a alrededor de 1725 cm ⁻¹ ésteres mayores a y alrededor de 1735 cm ⁻¹ la conjugación disminuye la frecuencia amidas menores y a alrededor de 1650 cm ⁻¹
1660	alqueno >C=C< imina >C=N< amida >C=O	la conjugación disminuye la frecuencia C=C aromático a alrededor de 1600 cm ⁻¹ más intensa que la del C=C más intensa que la del C=O (vea arriba)

Los éteres, ésteres y alcoholes también muestran el estiramiento del C—O entre 1000 y 1200 cm⁻¹.

no dan los intervalos para cubrir todos los casos posibles. También, recuerde cómo cambian las frecuencias como resultado de la conjugación, la tensión de anillo y otros factores.

Fortalezas y limitaciones de la espectroscopia infrarroja El aspecto más útil de la espectroscopia infrarroja es la habilidad para identificar los grupos funcionales. Sin embargo, el IR no ofrece mucha información acerca del esqueleto de carbono o de los grupos alquilo en el compuesto. Estos aspectos de la estructura son más fáciles de determinar por medio de la RMN, como veremos en el capítulo 13. Incluso un espectroscopista experto rara vez puede determinar una estructura basándose únicamente en el espectro IR.

Con frecuencia surgen ambigüedades en la interpretación de los espectros IR. Por ejemplo, una absorción intensa en 1680 cm^{-1} podría surgir de una amida, un enlace doble aislado, una cetona conjugada, un aldehído conjugado o un ácido carboxílico conjugado. La familiaridad con otras regiones del espectro nos permite determinar cuáles de estos grupos funcionales están presentes. En algunos casos, no podemos estar seguros por completo del grupo funcional sin información adicional, que por lo regular proporcionan otros tipos de espectroscopia.

La espectroscopia infrarroja *puede* proveer la prueba contundente de que dos compuestos son iguales o distintos. Las bandas en la región de la huella digital dependen de las vibraciones complejas que involucran toda la molécula, y es muy poco probable que dos compuestos cualesquiera (a excepción de los enantiómeros) tengan de manera precisa el mismo espectro de infrarrojo.

En resumen, un espectro de infrarrojo es valioso en tres maneras:

1. Indica los grupos funcionales en el compuesto.
2. Muestra la *ausencia* de otros grupos funcionales que darían absorciones intensas si estuviesen presentes.
3. Puede confirmar la identidad de un compuesto por medio de la comparación con una muestra conocida.

PROBLEMA RESUELTO 12-2

Tiene un compuesto desconocido con una absorción en 1680 cm^{-1} ; podría ser una amida, un enlace doble aislado, una cetona conjugada, un aldehído conjugado o un ácido carboxílico conjugado. Describa qué características espectrales buscaría para ayudarle a determinar cuál de estos grupos funcionales posibles podría ser el causante de la banda en 1680 .

SOLUCIÓN

Amida: (la banda en 1680 es intensa). Busque absorciones del N—H (con bandas) aproximadamente en 3300 cm^{-1} .

Enlace doble aislado: (la banda en 1680 es débil o moderada). Busque absorciones del $\text{C}=\text{C}$ justo arriba de 3000 cm^{-1} .

Cetona conjugada: (la banda en 1680 es intensa). Debe haber un enlace doble cercano, conjugado con el $\text{C}=\text{O}$, para disminuir la frecuencia del $\text{C}=\text{O}$ a 1680 cm^{-1} . Busque el $\text{C}=\text{C}$ del enlace doble cercano (moderado, de 1620 a 1640 cm^{-1}) y su $\text{C}=\text{H}$ por arriba de 3000 cm^{-1} .

Aldehído conjugado: (la banda en 1680 es intensa). Busque el estiramiento del C—H del aldehído aproximadamente de 2700 a 2800 cm^{-1} . También busque el $\text{C}=\text{C}$ del enlace doble cercano (1620 a 1640 cm^{-1}) y su $\text{C}=\text{H}$ (justo arriba de 3000 cm^{-1}).

Ácido carboxílico conjugado: (la banda en 1680 es intensa). Busque el estiramiento característico del O—H del ácido centrado en la *parte superior* del estiramiento del C—H aproximadamente en 3000 cm^{-1} . También busque el $\text{C}=\text{C}$ del enlace doble cercano (1620 a 1640 cm^{-1}) y su $\text{C}=\text{H}$ (justo arriba de 3000 cm^{-1}).

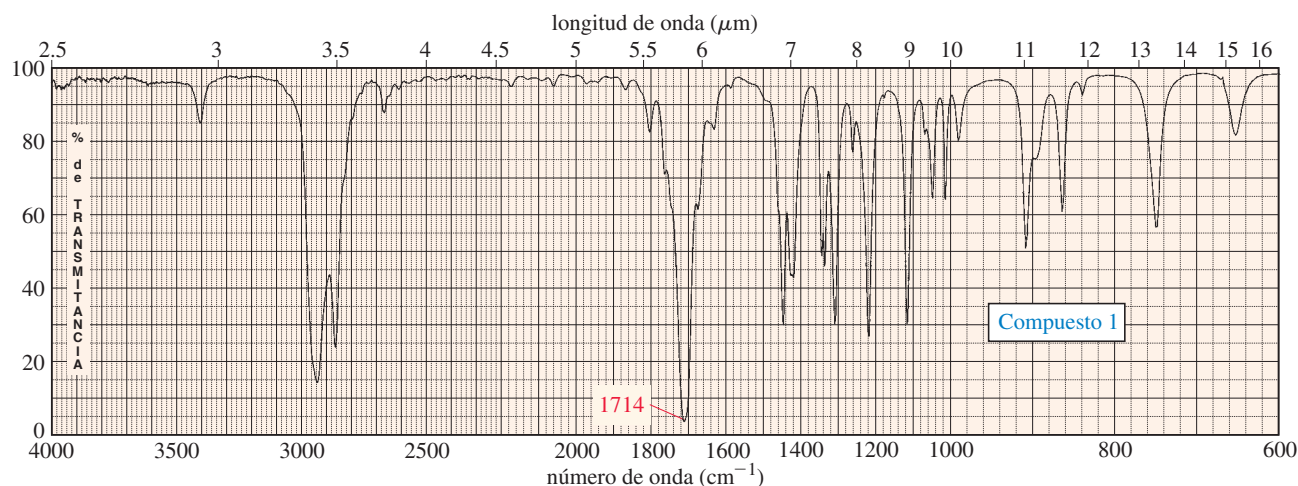
12-12

Lectura e interpretación de los espectros IR (problemas resueltos)

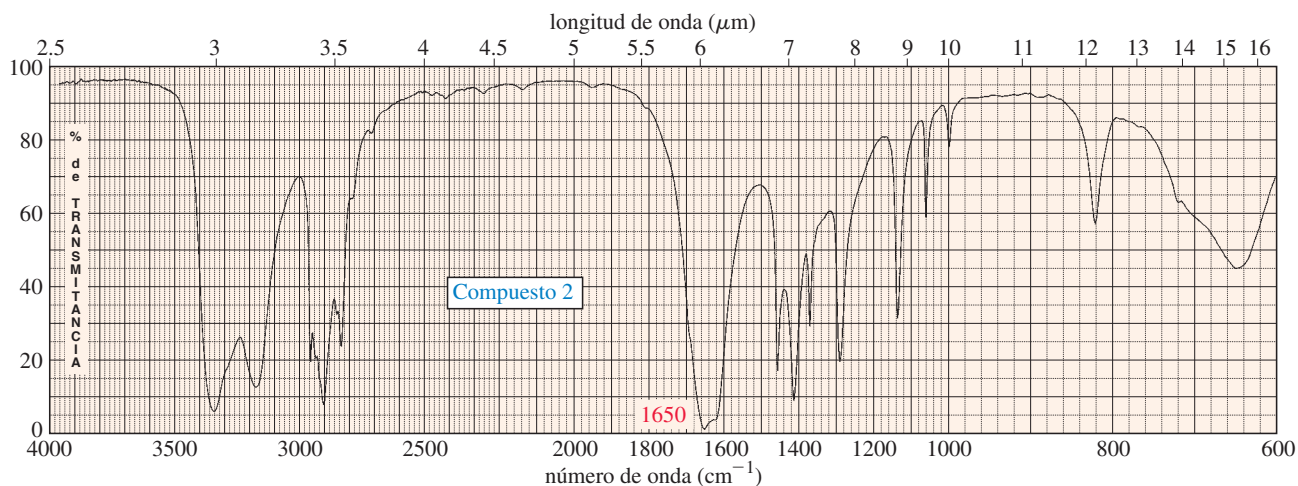
Varios estudiantes no están seguros de cuánta información deben ser capaces de obtener a partir de un espectro de infrarrojo. En el capítulo 13 usaremos el IR junto con la RMN y otra información para determinar toda la estructura. Por ahora, concéntrese en obtener toda la información posible a partir del espectro IR. Se incluyen varios problemas resueltos en esta sección para mostrar qué información se puede inferir. Un espectroscopista experimentado podría obtener más información a partir de estos espectros, pero nos concentraremos en las características principales y más confiables.

Estudie esta sección observando cada espectro y escribiendo las frecuencias importantes y proponga los grupos funcionales. Después vea la solución y compárela la suya. Al final de esta

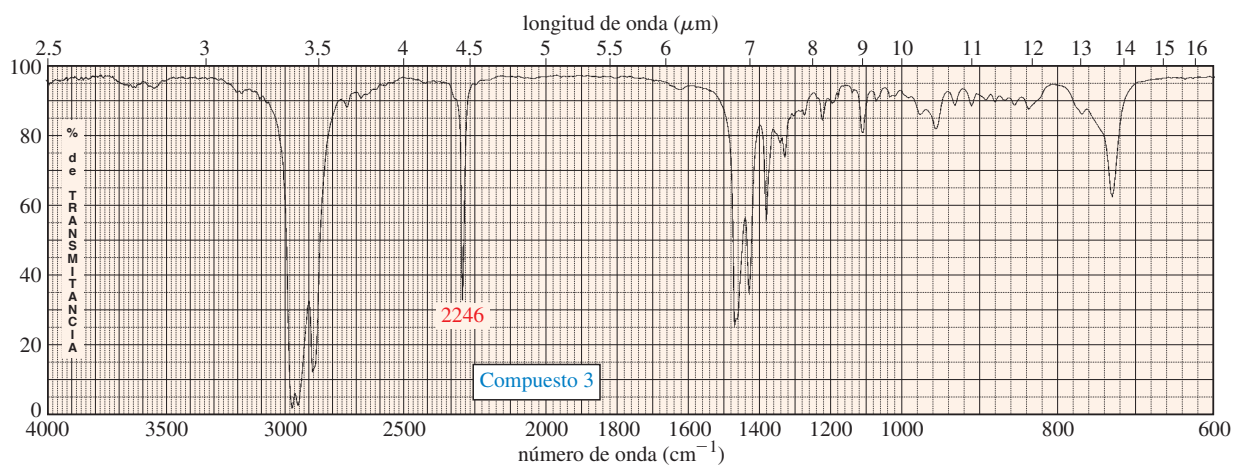
sección se muestran las estructuras reales de estos compuestos. No se dan con las soluciones debido a que *no puede determinar estas estructuras usando sólo los espectros de infrarrojo*, por lo que una estructura completa no es una parte de una solución realista.



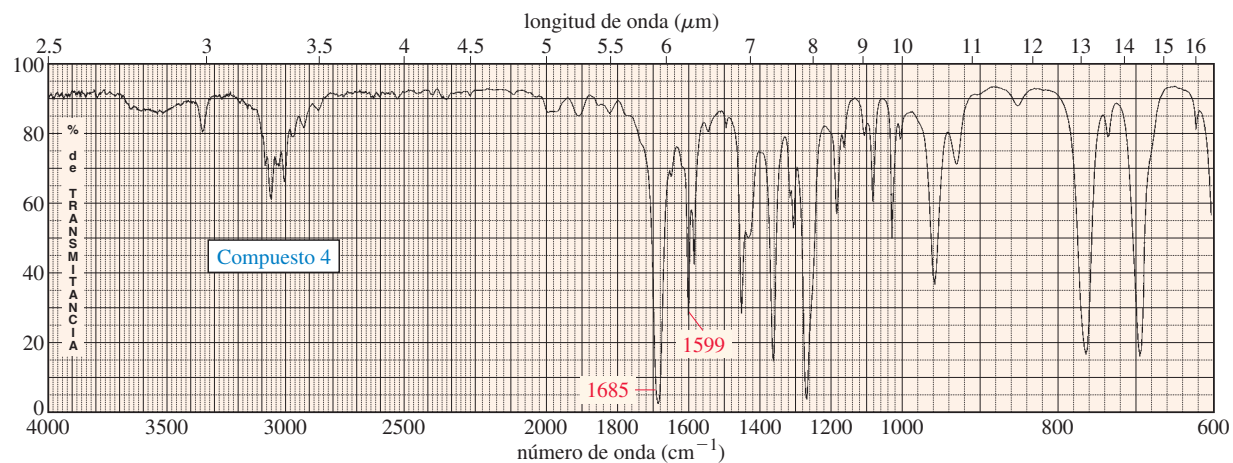
Compuesto 1 Este espectro es más útil debido a lo que *no* muestra. Hay una absorción del grupo carbonilo en 1714 cm^{-1} y no más. No hay C—H de aldehído, ni O—H de hidroxilo y ni N—H. La absorción débil en 3400 cm^{-1} probablemente es un armónico de la absorción intensa del C=O. La absorción del grupo carbonilo podría indicar un aldehído, una cetona o un ácido, excepto que la falta del estiramiento del C—H de aldehído elimina un aldehído, y la falta del estiramiento del O—H elimina un ácido. No hay estiramiento visible del C=C ni absorción del C—H insaturado por arriba de 3000 cm^{-1} , por lo que el compuesto parece en cierta manera saturado. El compuesto quizá sea una cetona simple.



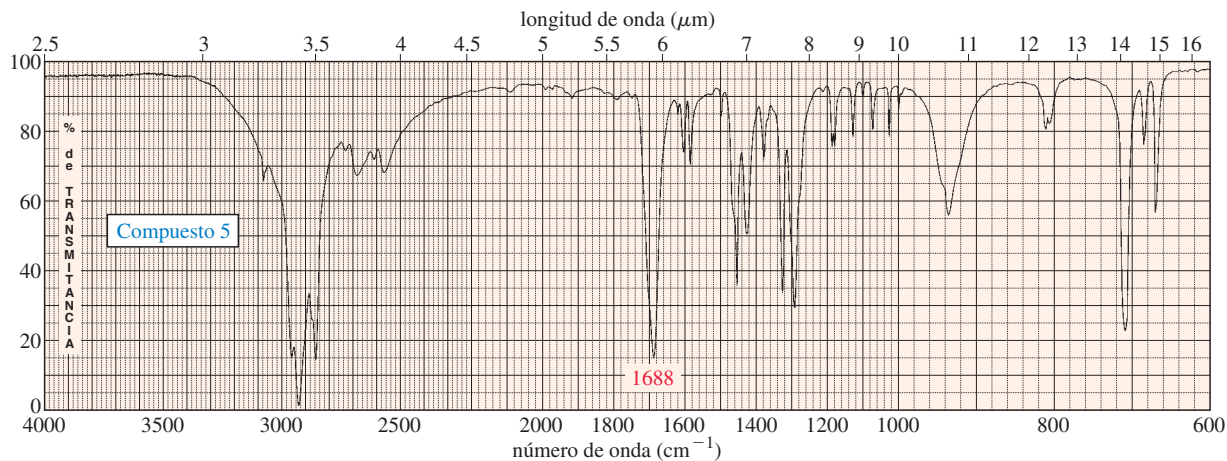
Compuesto 2 La absorción en 1650 cm^{-1} es tan intensa que probablemente indica un grupo carbonilo. Un grupo carbonilo a esta frecuencia baja sugiere una amida. Las bandas dobles (un par de bandas) de la absorción del N—H en aproximadamente 3300 cm^{-1} también sugiere una amida primaria, R—CONH₂. Dado que no hay absorción del C—H por arriba de 3000 cm^{-1} , es probable que sea una amida saturada.



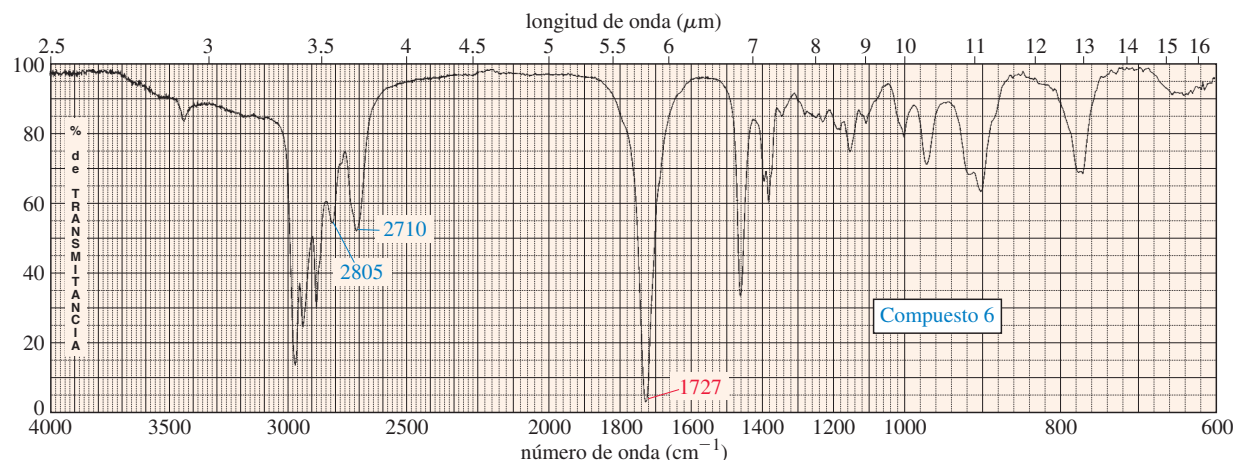
Compuesto 3 La banda pronunciada en 2246 cm^{-1} resulta del estiramiento del $\text{C}\equiv\text{N}$ de nitrilo. (Una absorción del $\text{C}\equiv\text{C}$ de alquino será más débil y debajo de 2200 cm^{-1} .) La ausencia del estiramiento del $\text{C}=\text{C}$ o del estiramiento del $\text{C}-\text{H}$ por arriba de 3000 cm^{-1} sugiere que este nitrilo es de algún modo saturado.



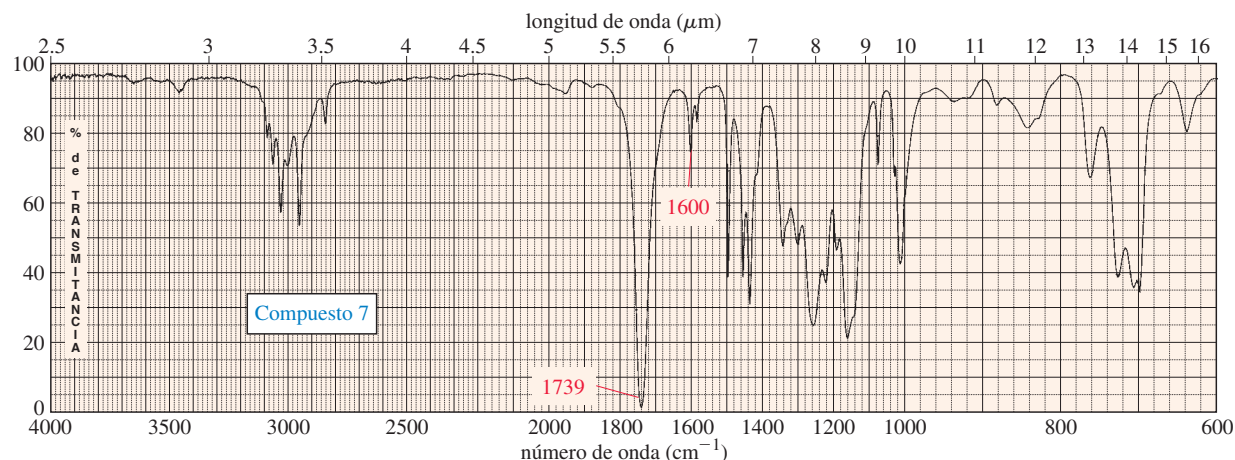
Compuesto 4 La absorción del grupo carbonilo en 1685 cm^{-1} es casi segura para una cetona, un aldehído o un ácido conjugados. (Una amida tendría una frecuencia más baja y un enlace doble $\text{C}=\text{C}$ no sería tan intenso.) La ausencia de cualquier estiramiento del $\text{N}-\text{H}$, del $\text{O}-\text{H}$, o del $\text{C}-\text{H}$ de aldehído deja una cetona conjugada como la mejor posibilidad. El estiramiento del $\text{C}=\text{C}$ en 1599 cm^{-1} indica un anillo aromático, confirmado por la absorción del $\text{C}-\text{H}$ insaturado por arriba de 3000 cm^{-1} . Suponemos que el anillo aromático está conjugado con el grupo carbonilo de la cetona.



Compuesto 5 El estiramiento ancho del O—H que abarca la mayor parte de la región del estiramiento del C—H sugiere un ácido carboxílico. (Este ácido es un sólido y su absorción del O—H es más débil que la del líquido mostrado en la figura 12-12.) Este O—H del ácido también tiene un borde con bandas de $2500\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$. El estiramiento del C=O es bajo para un ácido (1688 cm^{-1}), lo que implica un ácido conjugado. La absorción del C=C aromático en 1600 cm^{-1} sugiere que el ácido puede estar conjugado con un anillo aromático.



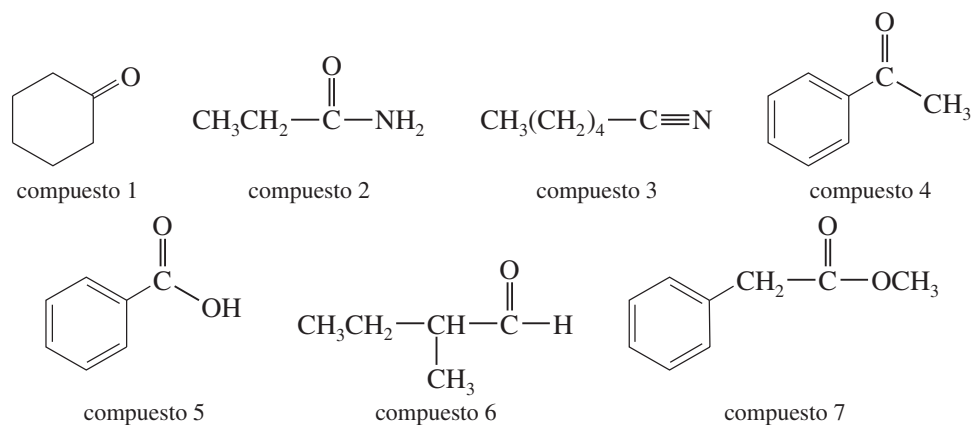
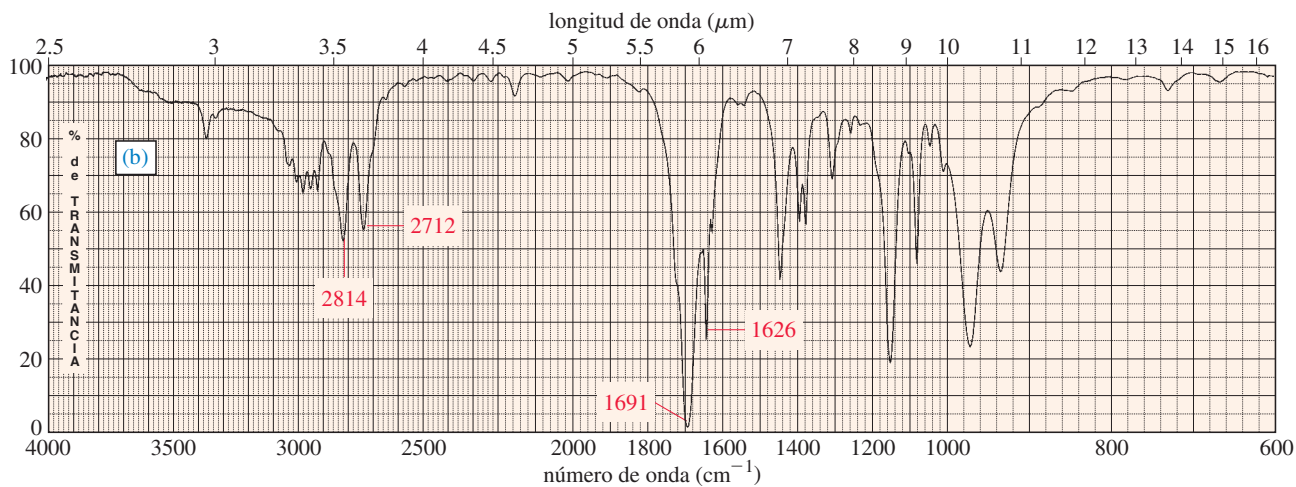
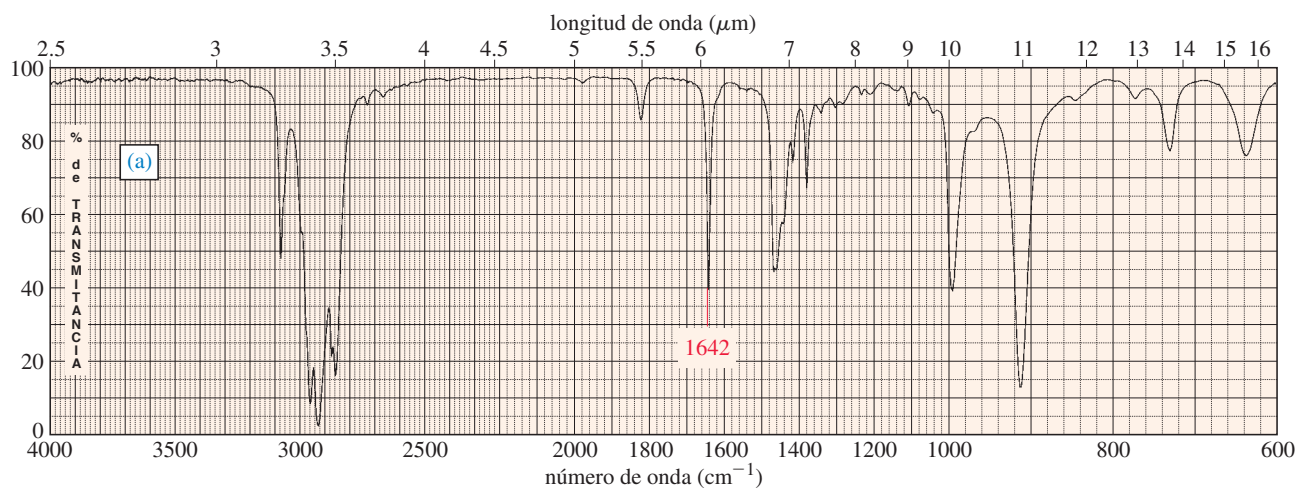
Compuesto 6 La absorción del grupo carbonilo en 1727 cm^{-1} sugiere un aldehído o la posibilidad de una cetona o un ácido. El estiramiento del C—H en 2710 y 2805 cm^{-1} confirma un aldehído. Debido a que todo el estiramiento del C—H está por debajo de 3000 cm^{-1} y no hay estiramiento visible del C=C en 1660 cm^{-1} , o estiramiento del C=C aromático en 1600 cm^{-1} , el aldehído está probablemente saturado.

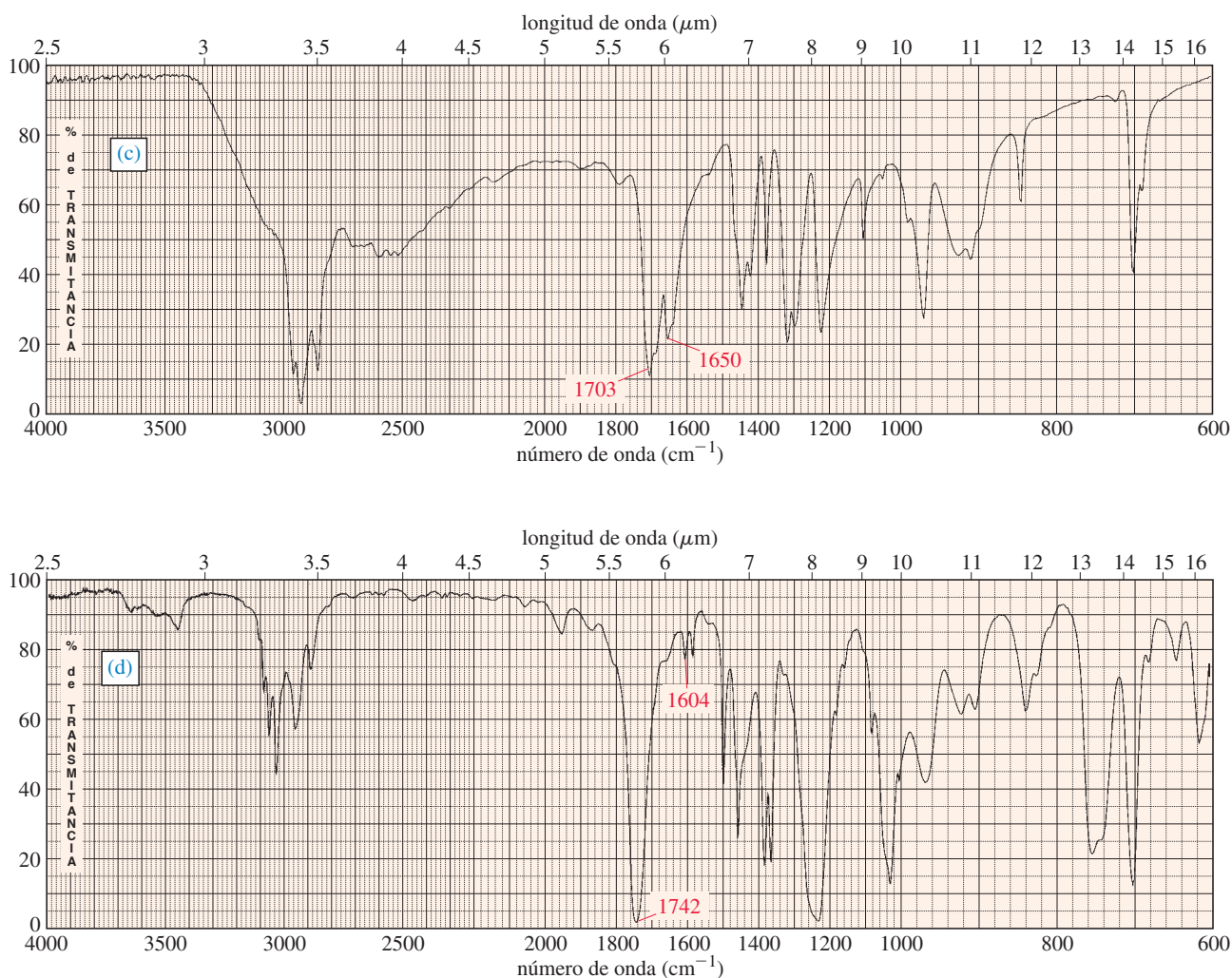


Compuesto 7 La absorción del grupo carbonilo en 1739 cm^{-1} sugiere un éster. La banda débil en 1600 cm^{-1} indica un anillo aromático, pero no está conjugado con el éster debido a que (1) la absorción de éster es cercana a su posición usual (no conjugado) y (2) la conjugación con un grupo carbonilo polar polarizaría el anillo aromático y daría una absorción aromática más intensa que la que observamos aquí. La presencia del estiramiento del C—H saturado (debajo de 3000 cm^{-1}) e insaturado (arriba de 3000 cm^{-1}) en la región de 3000 cm^{-1} confirma la presencia de las porciones de alquilo e insaturadas de la molécula.

Estructuras de los compuestos

(Estas estructuras no pueden determinarse a partir de sólo sus espectros IR).

**PROBLEMA 12-6**Para cada espectro, interprete todas las frecuencias significativas de los estiramientos por arriba de 1580 cm^{-1} .



La espectroscopia infrarroja da información acerca de los grupos funcionales en una molécula, pero indica poco acerca del tamaño de la molécula o qué heteroátomos están presentes. Para determinar una estructura, necesitamos una masa molecular y una fórmula molecular. Las fórmulas moleculares algunas veces se obtenían por medio del análisis cuidadoso de la composición elemental, y una masa molecular se determinaba por medio de la disminución del punto de congelación o de alguna otra técnica difícil. Estos procesos son largos y tediosos, y requieren una gran cantidad de material puro. Muchos compuestos importantes sólo están disponibles en cantidades pequeñas y pueden estar impuros.

La **espectrometría de masas** (EM) provee la masa molecular e información valiosa acerca de la fórmula molecular, usando una muestra con cantidades muy pequeñas. La espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) puede dar una fórmula molecular exacta, incluso para una muestra impura. El espectro de masas también provee información estructural que puede confirmar una estructura derivada a partir de la espectroscopia de RMN e IR.

La **espectrometría de masas** es básicamente diferente a la *espectroscopia*. La espectroscopia involucra la absorción (o emisión) de luz en un intervalo de longitudes de onda. La espectrometría de masas no usa ninguna luz. En el espectrómetro de masas, una muestra es irradiada por electrones de energía alta, lo que rompe las moléculas. Se miden las masas de los fragmentos y esta información se usa para reconstruir la molécula. El proceso es similar al análisis de un jarrón disparándole con un rifle y después midiendo las masas de todas las piezas.

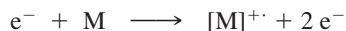
12-13

Introducción a la espectrometría de masas

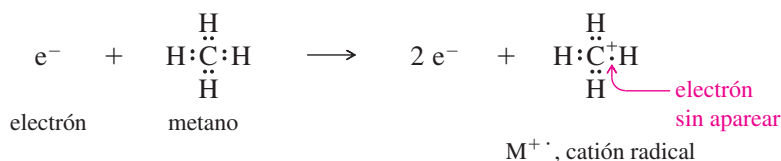
12-13A Espectrómetro de masas

Un **espectrómetro de masas** ioniza moléculas al alto vacío, clasifica los iones de acuerdo a sus masas y registra la abundancia de los iones de cada masa. Un **espectro de masas** es la gráfica realizada por el espectrómetro de masas, con las masas graficadas en el eje x y el número relativo de iones de cada masa en el eje y . Se emplean varios métodos para ionizar las muestras y después separar los iones de acuerdo a sus masas. Enfatizaremos las técnicas más comunes, la *ionización por impacto electrónico* para la formación de iones, y la *deflexión magnética* para la separación de iones.

Ionización por impacto electrónico En la **fente de iones**, la muestra es bombardeada por un haz de electrones. Cuando un electrón choca con una molécula neutra, puede ionizar esa molécula desprendiendo un electrón adicional.



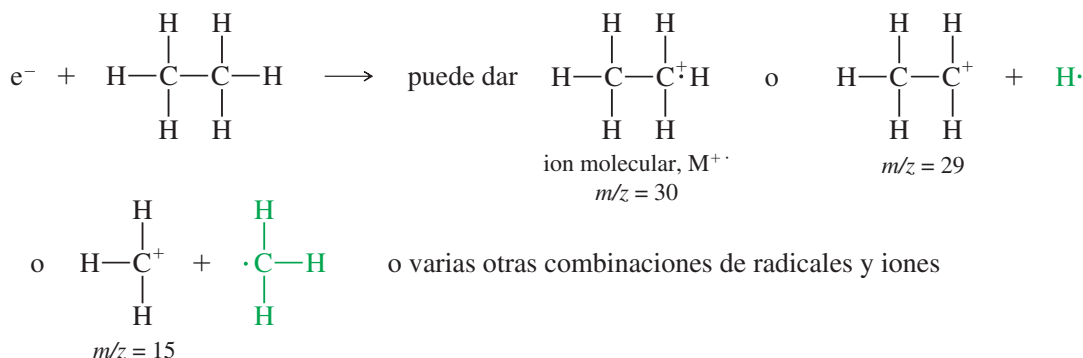
Cuando una molécula pierde un electrón, tiene una carga positiva y un electrón sin aparear. Por tanto el ion es un **catión radical**. A continuación se muestra la ionización por impacto electrónico del metano.



La espectrometría de masas puede emplearse para determinar la masa precisa de una proteína. Debido a su gran tamaño y volatilidad baja, las proteínas requieren técnicas espectrales de masas especializadas, como la ionización por electrodifusión o electrospray: que dispersa un chorro de gotas pequeñas cargadas y calentadas de la sustancia en la cámara de la fuente de iones al alto vacío. El disolvente se evapora para dejar los iones del compuesto a analizar.

La mayoría de los carbocationes tienen un átomo de carbono con tres enlaces con seis electrones apareados en su capa de valencia. El catión radical recién mostrado no es un carbocatión normal. El átomo de carbono tiene siete electrones alrededor de éste y lo enlazan a otros cuatro átomos. Este catión inusual se representa por medio de la fórmula $[\text{CH}_4]^{+\cdot}$, con el $+$ indicando la carga positiva y el $\cdot$ indicando el electrón sin aparear.

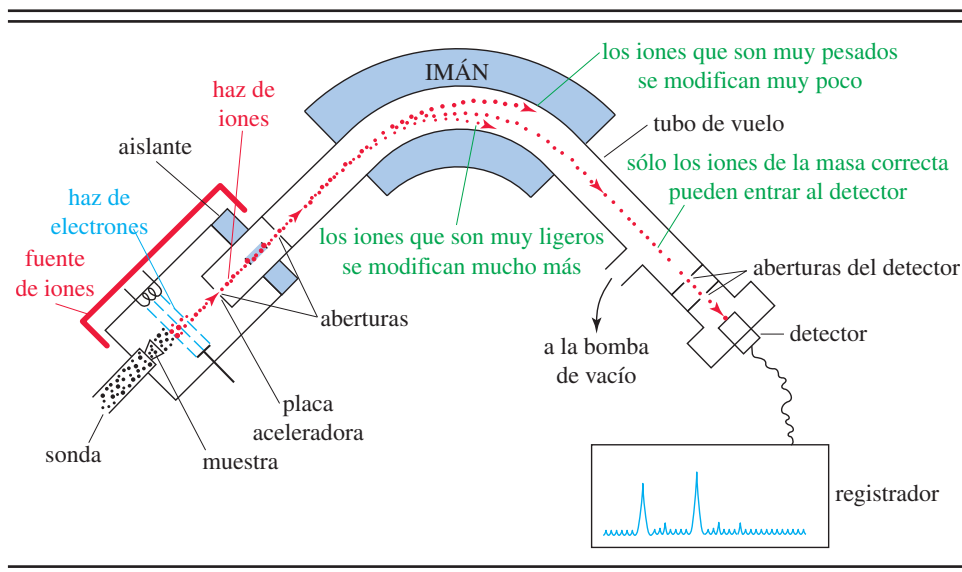
Además de ionizar una molécula, el impacto de un electrón puede romperla. Este proceso de **fragmentación** da una mezcla de iones característica. Al catión radical correspondiente a la masa de la molécula original se le llama **ion molecular**, abreviado $M^{+\cdot}$. A los iones de masas moleculares menores se les llaman *fragmentos*. Por ejemplo, el bombardeo de moléculas de etano por electrones energéticos produce el ion molecular y varios fragmentos. Se forman fragmentos con carga y sin carga, pero *sólo los fragmentos con carga positiva son detectados por el espectrómetro de masas*. Con frecuencia usaremos el tipo verde para los fragmentos sin carga “invisibles”.



En la sección 12-15 explicamos los modos comunes de fragmentación.

Separación de iones de masas diferentes Una vez que la ionización y la fragmentación han formado una mezcla de iones, estos iones se separan y se detectan. El tipo más común de espectrómetro de masas, mostrado en la figura 12-5, separa los iones por medio de *deflexión magnética*.

Después de la ionización, los iones con carga positiva son atraídos a una placa aceleradora con carga negativa, la cual tiene una abertura estrecha para permitir que algunos de los iones pasen. El haz de iones entra en un tubo de vuelo, al alto vacío, con una porción curva posi-



■ FIGURA 12-15

Diagrama de un espectrómetro de masas. Un haz de electrones ocasiona que las moléculas se ionicen y fragmenten. La mezcla de iones se acelera y pasa a través de un campo magnético, donde las trayectorias de los iones más ligeros se modifican (tuercen) más que las de los iones más pesados. Por medio de la variación del campo magnético, el espectrómetro grafica la abundancia de los iones de cada masa.

cionada entre los polos de un imán grande. Cuando una partícula con carga pasa a través de un campo magnético, una fuerza transversal modifica (tuerce) su trayectoria. La trayectoria de un ion más pesado cambia menos que la trayectoria de un ion más ligero.

El radio exacto de la curvatura de la trayectoria de un ion depende de su relación masa-carga, simbolizada por medio de m/z (o por medio de m/e en la bibliografía antigua). En esta expresión, m es la masa del ion (en uma) y z es la carga en unidades de la carga electrónica. La gran mayoría de los iones tienen una carga de $+1$, por lo que consideramos sus trayectorias como curvadas por una cantidad que sólo depende de sus masas.

Al final del tubo de vuelo hay otra abertura, seguida por un detector de iones conectado a un amplificador. En cualquier campo magnético dado, sólo los iones de una masa particular se desvían de manera exacta la cantidad correcta para pasar a través de la abertura y entrar al detector. La señal del detector es proporcional al número de iones que lo golpean. Al variar el campo magnético, el espectrómetro escanea a través de todas las masas de iones posibles y produce una gráfica del número de iones de cada masa.

12-13B Espectro de masas

El espectrómetro de masas por lo regular da el espectro como una gráfica en una pantalla de computadora. Esta información se tabula y el espectro se imprime como una gráfica de barras o como una tabla de las abundancias relativas (figura 12-16). En el espectro de masas impreso, todas las masas se redondean a la unidad de masa de número entero más cercana. Los picos son las abundancias asignadas como porcentajes del pico más intenso, llamado **pico base**. Observe que el **pico base no corresponde de manera necesaria a la masa del ion molecular**. Simplemente es el pico más intenso, lo que facilita que los demás picos se expresen como porcentajes.

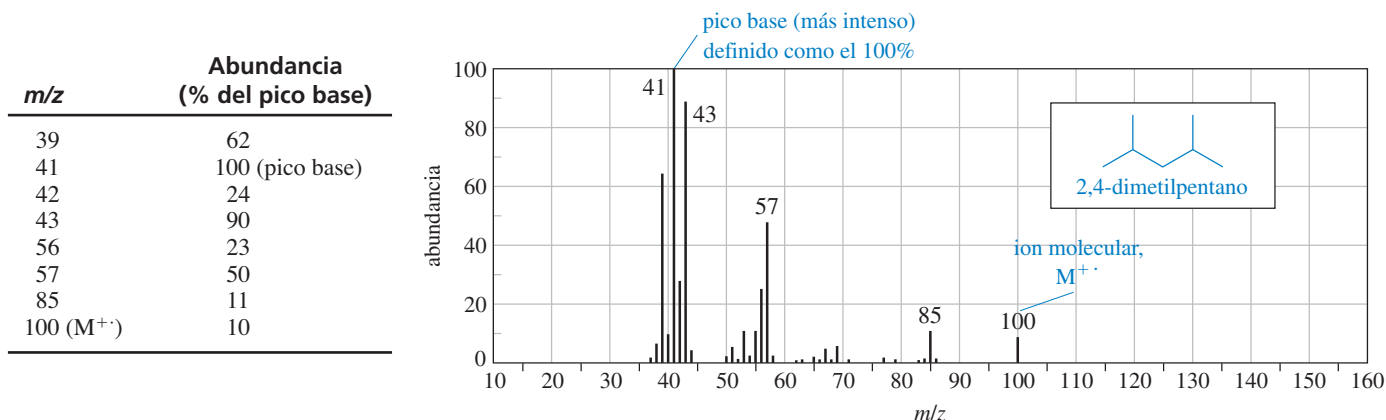
Un pico de un ion molecular (llamado **pico precursor**) se observa en la mayoría de los espectros de masas, lo que significa que un número detectable de iones moleculares (M^{+}) alcanza el detector sin fragmentarse. Estos iones moleculares por lo regular son las partículas de masa más alta en el espectro y (para los compuestos que no contienen nitrógeno) el ion molecular por lo regular tiene una masa de número par. El valor de m/z para el ion molecular proporciona de inmediato la masa molecular del compuesto. Si no se observa un pico del ion molecular en el espectro de masas estándar, el operador puede usar una ionización más delicada. La energía del haz de electrones puede disminuirse de los 70 electrón volts (eV) comunes a 20-25 eV, donde ocurre mucha menos fragmentación.

12-13C Espectrometría de masas de mezclas: CG-EM

La espectrometría de masas se combina con la cromatografía de gases para el análisis rutinario de mezclas de compuestos, como mezclas de reacción o muestras ambientales. La figura 12-17



Un espectrómetro de masas de doble enfoque moderno. Éste está combinado con un cromatógrafo de gases que se emplea como un CG-EM. El cromatógrafo de gases separa una mezcla en sus componentes e inyecta los componentes purificados en la fuente de iones del espectrómetro de masas.



■ FIGURA 12-16

Espectro de masas del 2,4-dimetilpentano, dado como una gráfica de barras y en forma de tabla. Las abundancias están dadas como porcentajes del pico más intenso (pico base). En este ejemplo, el pico base está a m/z de 41 y el pico del ion molecular (pico precursor) está a m/z de 100. Observe que el ión molecular tiene un número de masa par, mientras que la mayoría de los fragmentos son impares.

Podemos establecer la identidad de un fármaco por medio de la espectroscopia infrarroja (IR) o por medio de la cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). La IR da información para los grupos funcionales y puede confirmar la estructura comparando el espectro con el de una muestra auténtica.

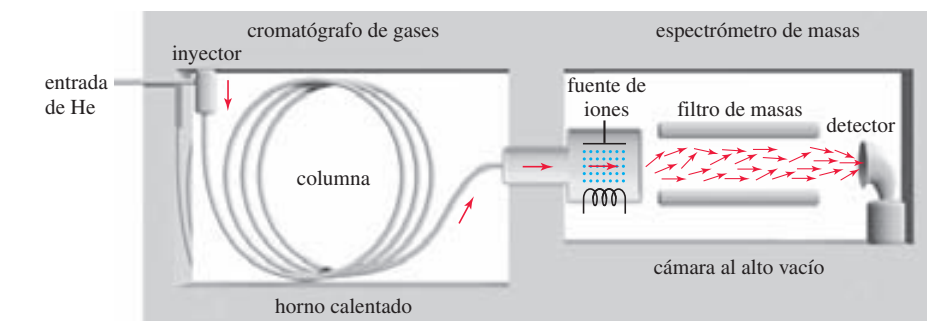
La CG-EM proporciona un tiempo de retención característico que sugiere compuestos posibles y confirma la estructura por medio de la comparación del tiempo de retención y del espectro de masas con las de una muestra auténtica. La CG-EM incluye una separación por CG, por lo que funciona bien con compuestos o mezclas impuras.

muestra un diagrama simplificado de un tipo común de CG-EM. El **cromatógrafo de gases** usa una columna capilar calentada recubierta en el interior con sílica (u otra *fase estacionaria*) para separar los componentes de la mezcla. Se inyecta una cantidad pequeña de la muestra (10^{-6} gramos es suficiente) en un inyector calentado, donde un flujo ligero de helio la pasa de manera rápida a la columna. A medida que la muestra pasa a través de la columna, los componentes más volátiles (que interactúan menos con la fase estacionaria) se mueven a través de la columna más rápido que los componentes menos volátiles. Los componentes separados dejan la columna a tiempos distintos, pasando a través de una línea de transferencia en la fuente de iones del espectrómetro de masas, donde las moléculas se ionizan y se permite que se fragmenten.

La mayoría de los sistemas de cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas emplea un **filtro de masa cuadrupolo** para separar los iones. En alto vacío, los iones atraviesan la longitud de cuatro barras, los cuales tienen voltajes variantes aplicados a ellas. (La figura 12-7 muestra dos de las cuatro barras). Los campos eléctrico variantes ocasionan que los iones sigan órbitas complejas, y sólo una masa alcanza el detector en cualquier instante. Al escanear los voltajes, puede medirse una gran cantidad de masas en menos de 1 segundo. De esta manera se toman varios espectros de masas y se almacenan en un disco de computadora a medida que los componentes de la muestra pasan de la columna del cromatógrafo al espectrómetro de masas. Esta combinación poderosa de CG-EM permite que se separen varios componentes de una mezcla por medio de la cromatografía de gases y que se identifiquen después por medio de sus espectros de masas.

■ FIGURA 12-17

Diagrama de bloques de un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas (CG-EM). La columna del cromatógrafo de gases separa la mezcla en sus componentes. El espectrómetro de masas cuadrupolo escanea los espectros de masas de los componentes a medida que dejan la columna.



12-14A Espectrometría de masas de alta resolución

Aunque los espectros de masas por lo regular muestran las masas de las partículas redondeadas al número entero más cercano, las masas en realidad no son enteras. El núcleo del ^{12}C se *define* que tiene una masa de exactamente 12 unidades de masa atómica (uma), y todos los demás núcleos tienen masas basadas en este estándar. Por ejemplo, un protón tiene una masa de aproximadamente 1, pero no es exacta: Su masa es de 1.007825 uma. La tabla 12-3 muestra las masas atómicas de los isótopos más comunes encontrados en los compuestos orgánicos.

La determinación de una fórmula molecular es posible empleando un **espectrómetro de masas de alta resolución** (EMAR), que emplea etapas extra de enfoque electrostático o magnético para formar un haz muy preciso y para detectar las masas de las partículas a una precisión de aproximadamente 1 parte en 20,000. A una masa determinada a varias cifras significativas empleando un EMAR se le llama *masa exacta*. Aunque no es en realidad exacta, es mucho más precisa que los números de masa enteros usuales. La comparación de la masa exacta con las masas calculadas por medio de la fórmula molecular hace posible identificar la fórmula correcta.

Considere un ion molecular con una masa de 44. Esta masa molecular aproximada podría corresponder al C_3H_8 (propano), al $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ (acetaldehído), al CO_2 o al CH_4N_2 . Cada una de estas fórmulas moleculares corresponde a una masa exacta diferente:

C_3H_8	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$	CO_2	CN_2H_4
3 C 36.00000	2 C 24.00000	1 C 12.00000	1 C 12.00000
8 H 8.06260	4 H 4.03130		4 H 4.03130
	1 O 15.99491	2 O 31.98983	2 N 28.00610
44.06260	44.02621	43.98983	44.03740

Si el EMAR midiera la masa exacta de este ion como de 44.029 unidades de masa, concluiríamos que el compuesto tiene una fórmula molecular de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, debido a que la masa que corresponde a esta fórmula sería la más cercana al valor observado. Existen tablas publicadas de masas exactas para la comparación con los valores obtenidos a partir del EMAR. Dependiendo de qué tan completas sean las tablas, pueden incluir al azufre, halógenos u otros elementos.

12-14B Uso de picos de isótopos más pesados

Ya sea que se disponga o no de un espectrómetro de masas de alta resolución, los picos de los iones moleculares con frecuencia proporcionan información acerca de la fórmula molecular. La mayoría de los elementos no consisten en un solo isótopo, sino contienen isótopos más pesados en cantidades variantes. Estos isótopos más pesados dan origen a picos pequeños a números de masa mayores que los del pico del ion molecular M^{+} principal. A un pico que es una unidad de masa más pesado que el pico M^{+} se le llama **pico de $\text{M}^{+} + 1$** ; dos unidades más pesado, **pico de $\text{M}^{+} + 2$** ; y así sucesivamente. La tabla 12-4 da la composición isotópica de algunos elementos comunes, mostrando cómo contribuyen a los picos $\text{M}^{+} + 1$ y $\text{M}^{+} + 2$.

12-14

Determinación de la fórmula molecular por medio de la espectrometría de masas

TABLA 12-3

Masas "exactas" de los isótopos comunes

Isótopo	Masa atómica (uma)
^{12}C	12.000000
^1H	1.007825
^{16}O	15.994914
^{14}N	14.003050

La proporción relativa de los isótopos pueden ayudar a identificar las sustancias prohibidas en los atletas olímpicos. Por ejemplo, la espectrometría de masas puede distinguir entre la testosterona sintética y la hormona de estado natural por medio de la detección de diferencias en las proporciones relativas de los isótopos del ^{13}C y del ^{12}C .

TABLA 12-4

Composición isotópica de algunos elementos comunes

Elemento	M^{+}	$\text{M}^{+} + 1$	$\text{M}^{+} + 2$
hidrógeno	^1H 100.0%		
carbón	^{12}C 98.9%	^{13}C 1.1%	
nitrógeno	^{14}N 99.6%	^{15}N 0.4%	
oxígeno	^{16}O 99.8%		^{18}O 0.2%
azufre	^{32}S 95.0%	^{33}S 0.8%	^{34}S 4.2%
cloro	^{35}Cl 75.5%		^{37}Cl 24.5%
bromo	^{79}Br 50.5%		^{81}Br 49.5%
yodo	^{127}I 100.0%		

Lo ideal sería que pudiéramos usar las composiciones isotópicas de la tabla 12-4 para determinar la fórmula molecular completa de un compuesto, midiendo con cuidado las abundancias de los picos $M^{+\cdot}$, $M^{+\cdot}+1$ y $M^{+\cdot}+2$. Sin embargo, en la práctica existen varios picos en segundo plano en cada número de masa. Estos picos en segundo plano con frecuencia son similares en intensidad al pico $M^{+\cdot}+1$, evitando una medida exacta del pico $M^{+\cdot}+1$. La espectrometría de masas de alta resolución es mucho más confiable.

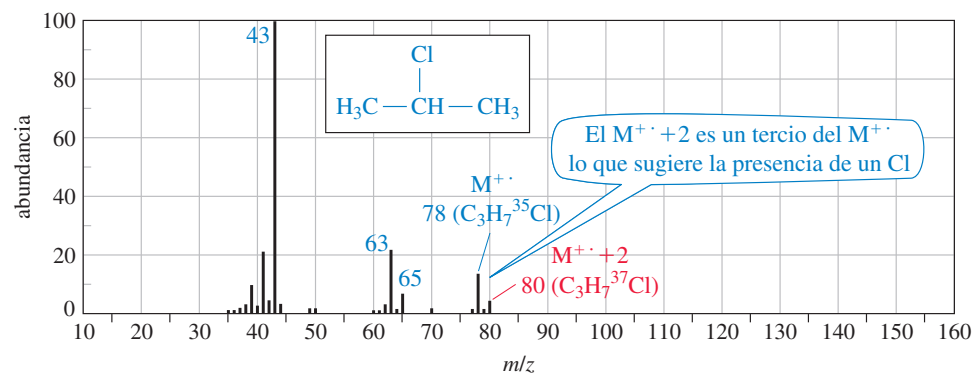
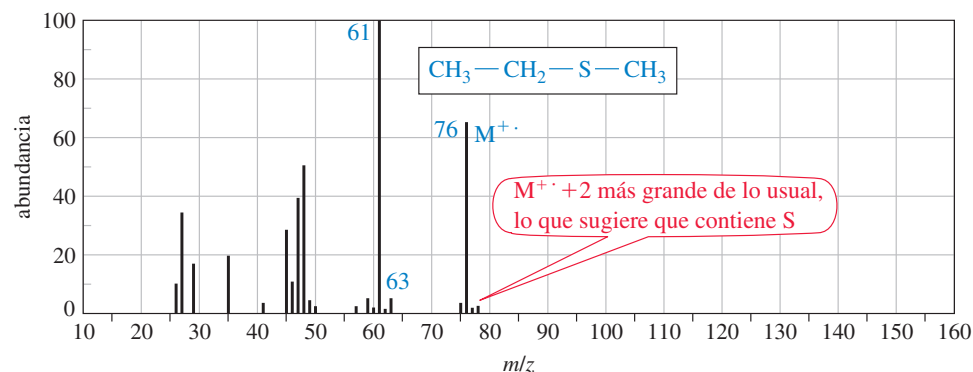
Sin embargo, algunos elementos (en particular el S, Cl, Br, I y N) son reconocibles a partir de los picos de los iones moleculares como ilustran los espectros mostrados a continuación. Un compuesto común sin azufre, cloro o bromo tiene un pico de $M^{+\cdot}+1$ pequeño y un pico de $M^{+\cdot}+2$ incluso más pequeño (o no visible). Si un compuesto contiene azufre, el pico de $M^{+\cdot}+2$ es mayor que el pico de $M^{+\cdot}+1$: de alrededor del 4 por ciento del pico del $M^{+\cdot}$. Si está presente el cloro, el pico $M^{+\cdot}+2$ (que contiene ^{37}Cl) es casi un tercio tan grande como el pico del $M^{+\cdot}$ (que contiene ^{35}Cl). Si está presente el bromo, los iones $M^{+\cdot}$ y $M^{+\cdot}+2$ tienen abundancias casi iguales; el ion molecular aparece con un doblete separado por dos unidades de masa, con una masa correspondiente al ^{79}Br y una al ^{81}Br .

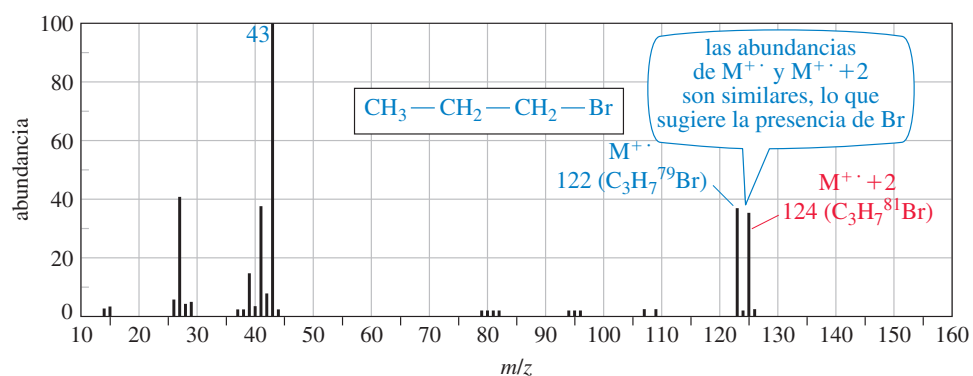
El yodo se reconoce por medio de la presencia del ion yodonio $\text{I}^{+\cdot}$, a una m/z de 127. Esta información se combina con un espacio característico en la unidad 127 en el espectro que corresponde a la pérdida del radical yodo. El nitrógeno (o un número impar de átomos de nitrógeno) da una masa molecular impar y, por lo regular, da algunos fragmentos principales con números pares. Los compuestos estables que sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno tienen masas moleculares pares y la mayoría de sus fragmentos principales tienen números impares.

Elementos reconocibles en el espectro de masas

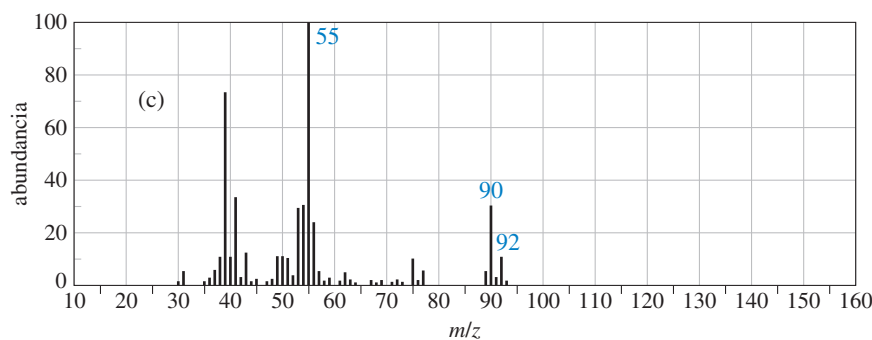
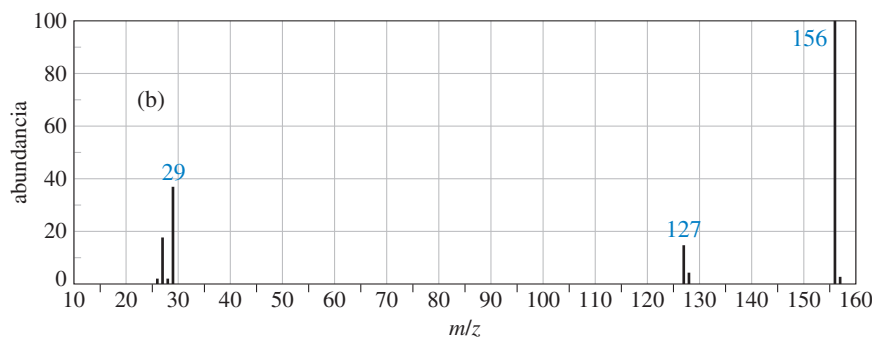
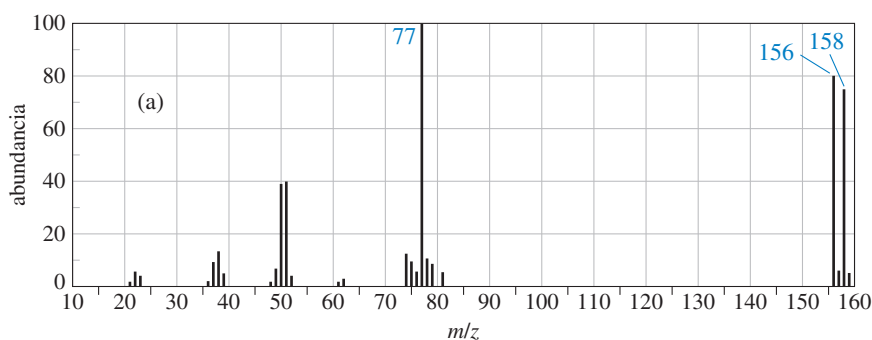
Br	$M^{+\cdot}+2$ tan grande como $M^{+\cdot}$
Cl	$M^{+\cdot}+2$ un tercio tan grande como $M^{+\cdot}$
I	$\text{I}^{+\cdot}$ en 127; pérdida de masa grande
N	$M^{+\cdot}$ impar, algunos fragmentos pares
S	$M^{+\cdot}+2$ más grande que lo usual (4% de $M^{+\cdot}$)

Los siguientes espectros muestran compuestos que contienen azufre, cloro y bromo.

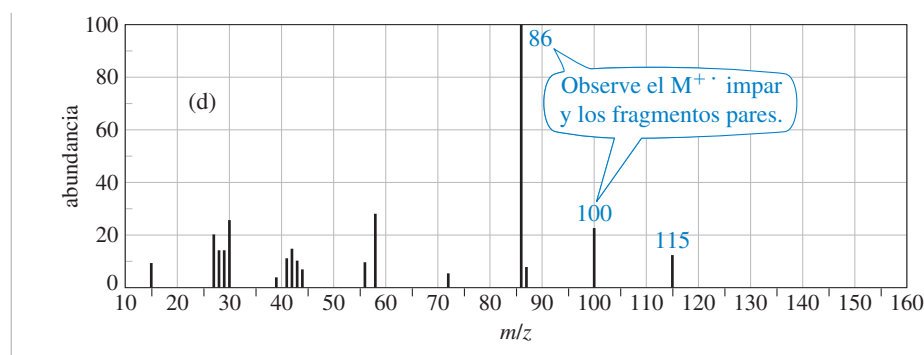


**PROBLEMA 12-7**

Señale cuáles de estos cuatro espectros de masas indican la presencia de azufre, cloro, bromo, yodo o nitrógeno. Sugiera una fórmula molecular para cada uno.



(Continúa)

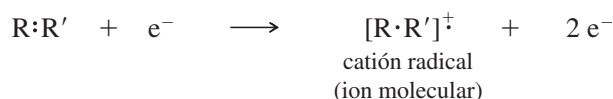


Patrones de fragmentación en la espectrometría de masas

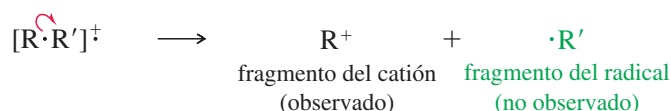
12-15

Además de la fórmula molecular, el espectro de masas proporciona información estructural. Un electrón con una energía común de 70 eV (6740 kJ/mol o 1610 kcal/mol) tiene mucha más energía de la necesaria para ionizar una molécula. El impacto forma el catión radical, y con frecuencia rompe un enlace para formar un catión y un radical. El catión resultante es observado en el espectrómetro de masas, pero el radical sin carga no se acelera o detecta. Podemos inferir la masa del radical sin carga a partir de la cantidad de masa perdida del ion molecular para obtener el fragmento del catión observado.

Ionización



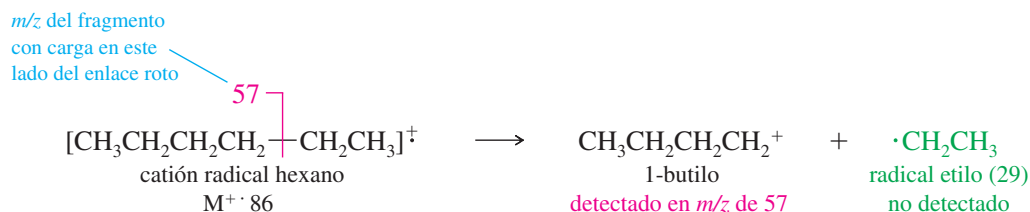
Fragmentación



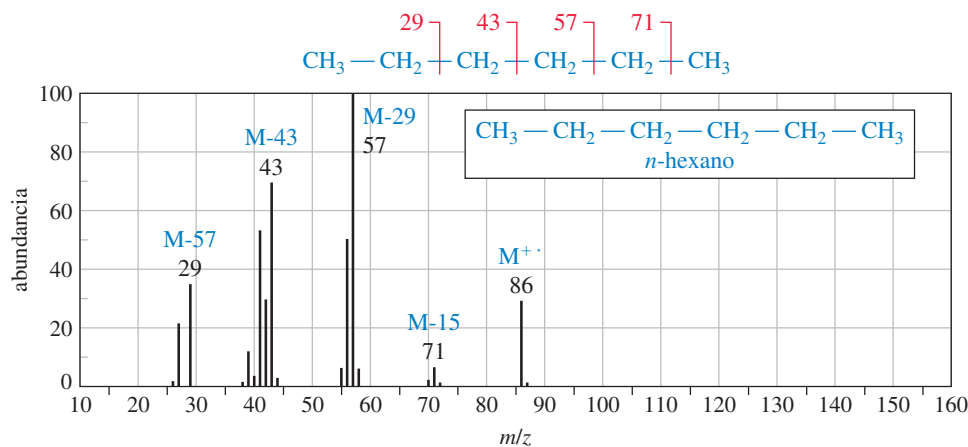
Estas fragmentaciones de enlaces no ocurren de manera aleatoria; tiende a formar los fragmentos más estables. Al conocer qué fragmentos estables resultan a partir de los distintos tipos de compuestos, podemos reconocer las características estructurales y usar el espectro de masas para confirmar una estructura propuesta.

12-15A Espectros de masas de los alcanos

El espectro de masas del *n*-hexano (figura 12-18) muestra varias características comunes de los alcanos de cadena lineal. Como otros compuestos que no contienen nitrógeno, el ion molecular (M^+) tiene una masa de número par, y la mayoría de los fragmentos tienen número impar. El pico base (m/z de 57) corresponde a la pérdida de un grupo etilo, lo que da un radical etilo y un catión butilo. El radical etilo neutro no es detectado, debido a que no tiene carga y no se acelera o desvía.

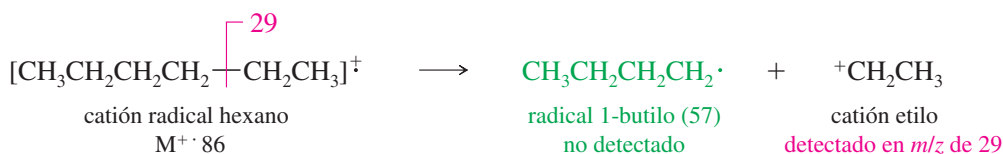


Una fragmentación similar forma un catión etilo y un radical butilo. En este caso, se detecta el fragmento del etilo (m/z de 29).

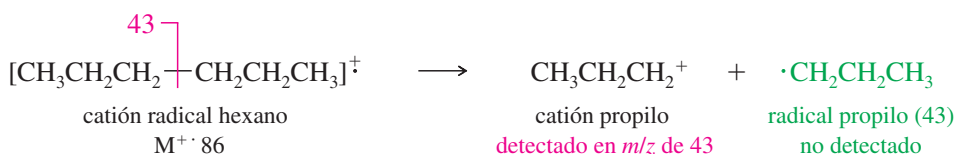


■ FIGURA 12-18

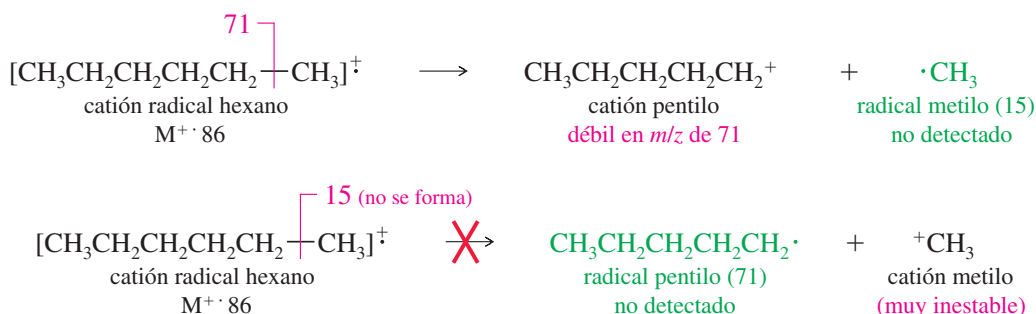
Espectro de masas del *n*-hexano. Los grupos de iones corresponden a la pérdida de fragmentos con uno, dos, tres o cuatro carbonos.



La ruptura simétrica del hexano forma un cation propilo y un radical propilo.



La ruptura para formar un cation pentilo (*m/z* de 71) y un radical metilo es débil debido a que el radical metilo es menos estable que un radical sustituido. La ruptura para formar un cation metilo (*m/z* de 15) y un radical pentilo no es visible debido a que el cation metilo es menos estable que un cation sustituido. La estabilidad del cation es aparentemente más importante que la estabilidad del radical, dado que un pico débil parece corresponder a la pérdida de un radical metilo, pero no observamos la ruptura para formar un cation metilo.



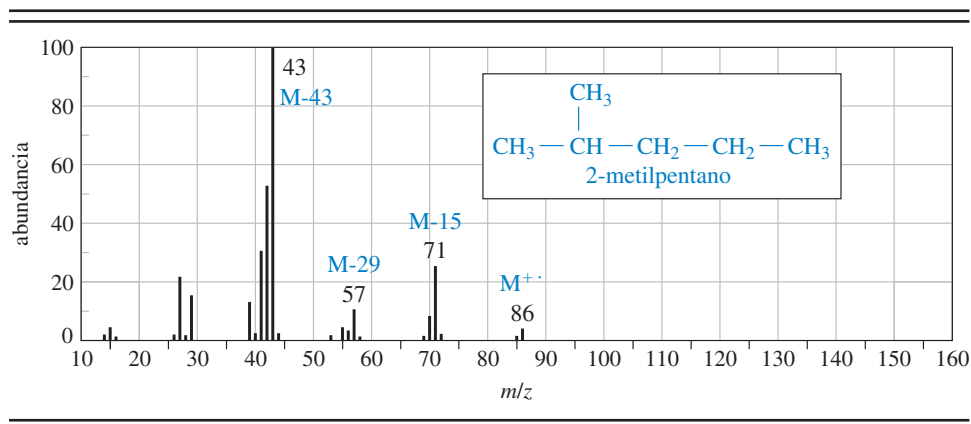
Las estabilidades de los cationes y radicales también ayudan a explicar los espectros de masas de los alcanos ramificados. La figura 12-19 muestra el espectro de masas del 2-metilpentano. La fragmentación de un alcano ramificado por lo regular ocurre en un átomo de carbono ramificado para formar el cation y el radical más altamente sustituidos. La fragmen-

Consejo para resolver problemas

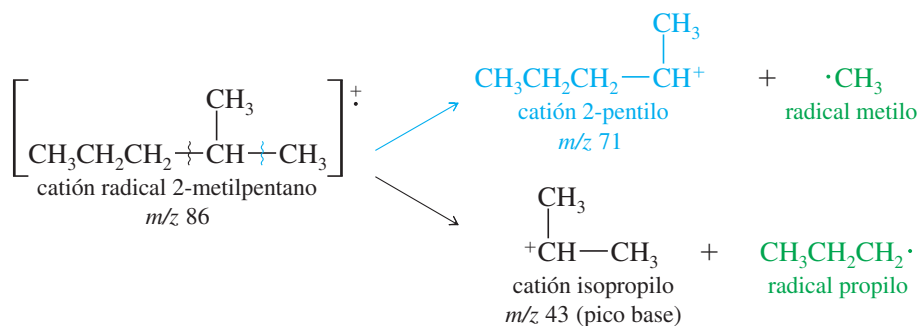
La mayoría de los iones moleculares tienen números de masas pares. La mayoría de los fragmentos tienen números de masas impares. (Con un átomo de nitrógeno, el ion molecular es impar y la mayoría de los fragmentos que contienen N son pares).

■ FIGURA 12-19

Espectro de masas del 2-metilpentano. El pico base corresponde a la pérdida de un radical propilo para formar un catión isopropilo.



tación del 2-metilpentano en el átomo de carbono ramificado puede formar un carbocatión secundario de dos maneras:



Consejo

para resolver
problemas

La guía que usamos para predecir la estabilidad de los carbocationes en las reacciones E1 y S_N1 también es útil para la interpretación de los espectros de masas. Los carbocationes relativamente estables por lo general son más abundantes en el espectro de masas.

Ambas fragmentaciones forman cationes secundarios, pero la segunda forma un radical primario en lugar de un radical metilo. Por tanto, la segunda fragmentación representa el pico base (más grade), mientras que la primera representa otro pico grande en m/z de 71. Otras fragmentaciones (para formar cationes primarios) representan los picos débiles.

PROBLEMA 12-8

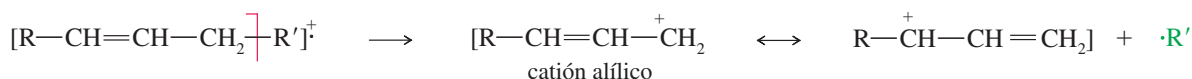
Muestre la fragmentación que representa el catión en m/z de 57 en el espectro de masas del 2-metilpentano. Explique por qué este ion es menos abundante que aquellos en m/z de 71 y 43.

PROBLEMA 12-9

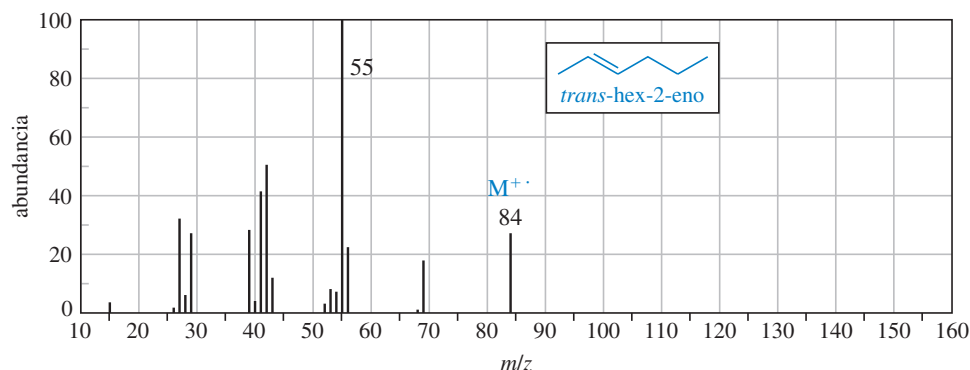
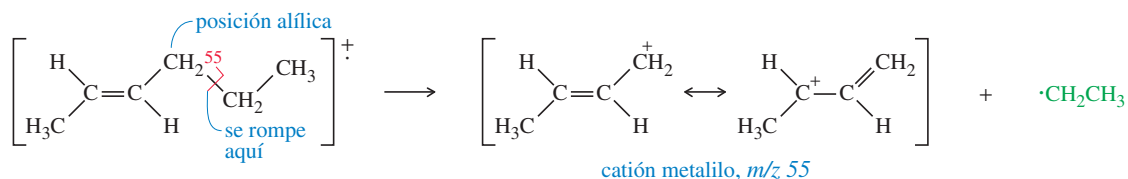
Muestre la fragmentación que da origen a los picos en m/z de 43, 57 y 85 en el espectro de masas del 2,4-dimetilpentano (figura 12-16).

12-15B Fragmentación que forma cationes estabilizados por resonancia

La fragmentación en el espectrómetro de masas forma cationes estabilizados por resonancia cuando es posible. La fragmentación más común de los alquenos es la ruptura de un enlace alílico para formar un catión alílico estabilizado por resonancia.



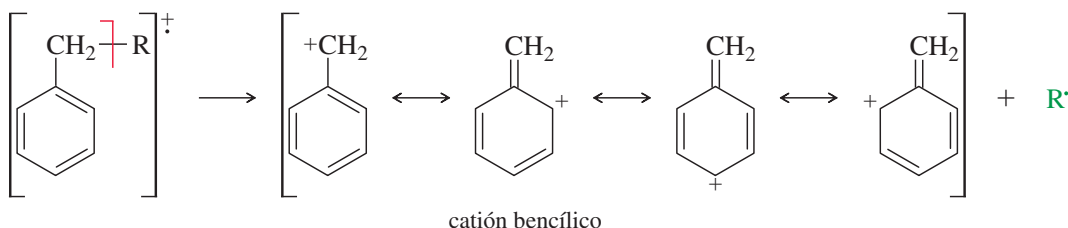
La figura 12-20 muestra cómo el catión radical del hex-2-eno experimenta la ruptura alílica para formar el catión estabilizado por resonancia responsable del pico base en m/z de 55.



■ FIGURA 12-20

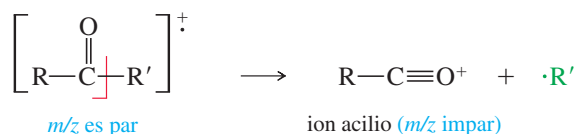
El catión radical del hex-2-eno se rompe en un enlace alfa para formar un catión metalilo estabilizado por resonancia, m/z de 55.

Los compuestos que contienen anillos aromáticos tienden a fragmentarse en el carbono (llamado carbono *bencílico*) junto al anillo aromático. Tal ruptura forma un catión bencílico estabilizado por resonancia.

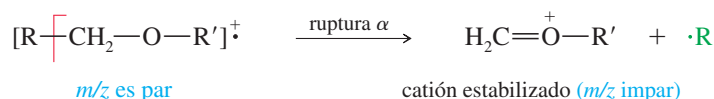


Los éteres, las aminas y los compuestos carbonílicos también pueden fragmentarse para formar cationes estabilizados por resonancia. Los átomos de oxígeno y nitrógeno en estos compuestos tienen electrones no enlazados que pueden estabilizar la carga positiva de un catión mediante formas de resonancia con octetos en todos los átomos. Las fragmentaciones comunes con frecuencia rompen el enlace junto al átomo de carbono que tiene el oxígeno o el nitrógeno. En los últimos capítulos que cubren la química de estos grupos funcionales veremos ejemplos de estas fragmentaciones favorables.

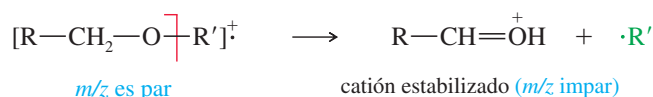
Cetonas y aldehídos: pérdida de los grupos alquilo para formar iones acilio



Éteres: ruptura α



o pérdida de un grupo alquilo

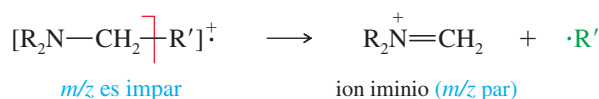


Consejo para resolver problemas

Las fragmentaciones con frecuencia separan los grupos alquilo sencillos, por lo que ayuda a reconocer sus números de masas:

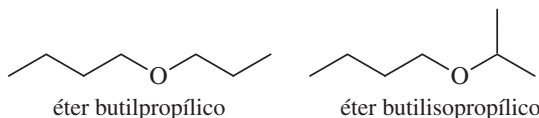
metilo	CH ₃	15
etilo	C ₂ H ₅	29
propilo	C ₃ H ₇	43
butilo	C ₄ H ₉	57
pentilo	C ₅ H ₁₁	71
hexilo	C ₆ H ₁₃	85

Aminas: ruptura α para formar cationes estabilizados



PROBLEMA 12-10

Los éteres no son fáciles de diferenciar por medio de sus espectros de infrarrojo, pero tienden a formar fragmentos predecibles en el espectro de masas. Los siguientes compuestos forman espectros de masas similares pero con algunas diferencias.

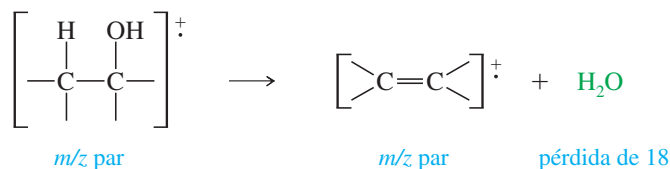


Ambos compuestos dan picos prominentes en m/z de 116, 73, 57 y 43. Pero un compuesto da un pico intenso distintivo en 87 y el otro compuesto da un pico intenso en 101. Determine cuál compuesto da el pico en 87 y cuál da el pico en 101. Proponga las fragmentaciones que representen los iones en m/z de 116, 101, 87 y 73.

12-15C Fragmentación que separa una molécula pequeña; espectros de masas de los alcoholes

En los picos espectrales de las masas con frecuencia se observan los correspondientes a la pérdida de moléculas estables pequeñas. La pérdida de una molécula pequeña se indica por un pico del fragmento con un número de masa par, que corresponde a la pérdida de un número de masa par. Un catión radical puede perder agua (masa de 18), CO (28), CO₂ (44) e incluso eteno (28) u otros alquenos. El ejemplo más común es la pérdida de agua de los alcoholes, la cual ocurre tan rápido que el ion molecular con frecuencia es débil o está ausente. Sin embargo, el pico que corresponde a la pérdida del agua (el pico de M^{+-18}) por lo regular es intenso.

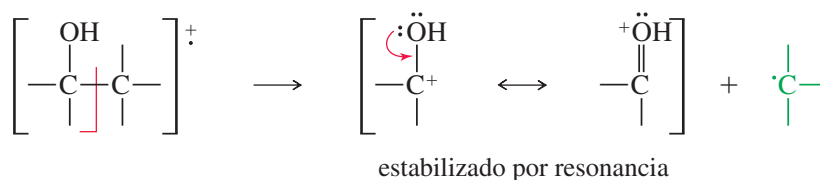
Los alcoholes con frecuencia pierden agua.



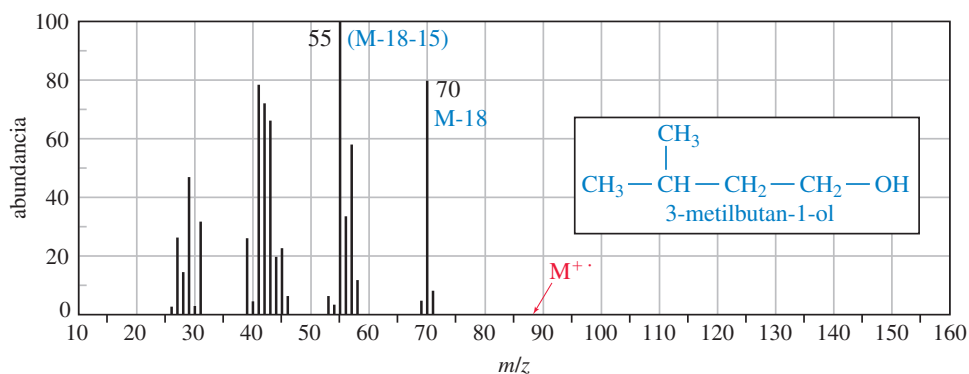
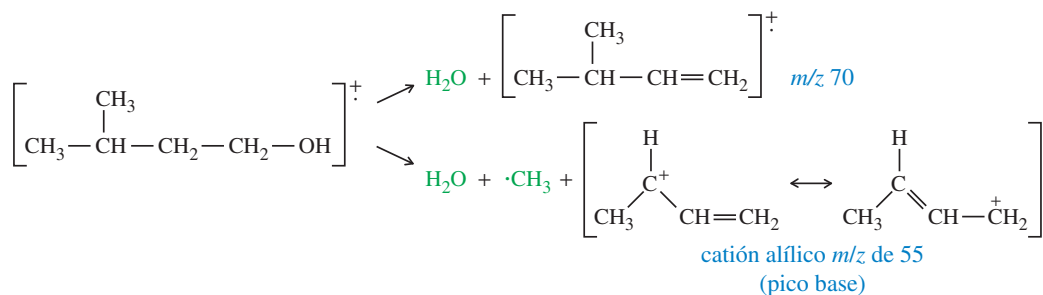
El espectro de masas del 3-metilbutan-1-ol (figura 12-21) muestra una pérdida de agua favorable. El pico con número par en m/z de 70 que *parece* ser el ion molecular en realidad es el pico intenso M^{+-18} . El ion molecular (m/z de 88) no se observa debido a que pierde agua de manera muy rápida. El pico base en m/z de 55 corresponde a la pérdida de agua y de un grupo metilo.

Además de la pérdida de agua, los alcoholes por lo regular se fragmentan junto al átomo de carbono del carbinol para formar un carbocatión estabilizado por resonancia. A esta fragmentación se le llama *ruptura alfa* debido a que rompe el enlace junto al carbono que tiene el grupo hidroxilo.

ruptura α de un alcohol



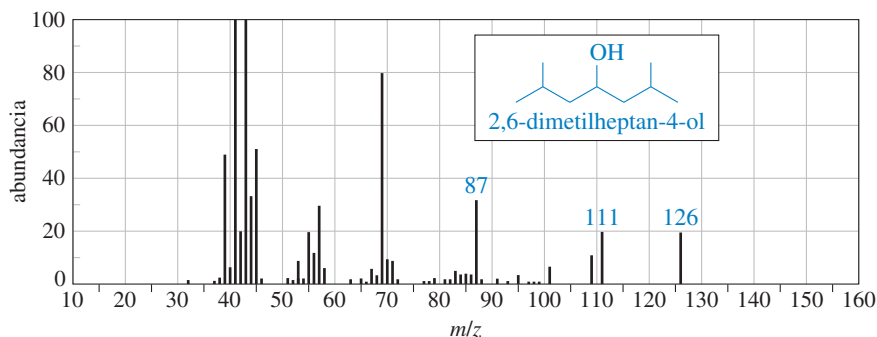
Una ruptura alfa es prominente en el espectro del 2,6-dimetilheptan-4-ol mostrado en el problema 12-11.

**FIGURA 12-21**

El espectro de masas del 3-metilbutan-1-ol. El pico intenso en m/z de 70 en realidad es el pico $M^{+}-18$ que corresponde a la pérdida de agua. El ion molecular no es visible debido a que pierde agua con facilidad.

PROBLEMA 12-11

Represente los picos en m/z de 87, 111 y 126 en el espectro de masas del 2,6-dimetilheptan-4-ol.

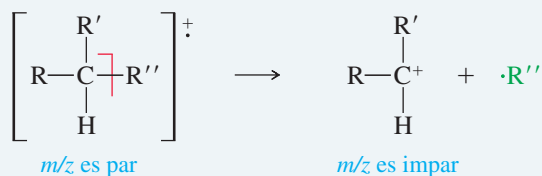
**Consejo para resolver problemas**

En general, debe ser capaz de proponer fragmentaciones favorables para dos o tres de los picos más grandes en un espectro. Además, el espectro debe contener picos grandes que correspondan a las fragmentaciones más favorables de su estructura propuesta. Sin embargo, no debe esperar representar todos los picos.

RESUMEN**Patrones de fragmentación comunes**

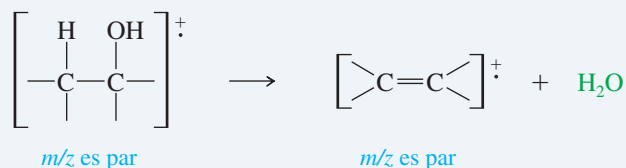
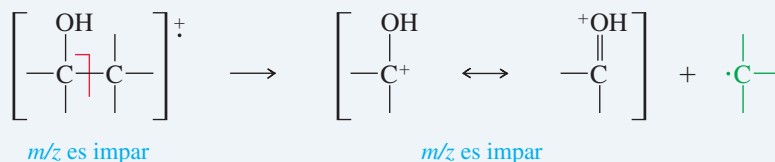
Este resumen se ofrece como una referencia rápida para los patrones de fragmentación comunes de los grupos funcionales sencillos. Algunos de estos grupos funcionales se explican con mayor detalle en los siguientes capítulos.

1. **Alcanos:** ruptura para formar los carbocationes más estables (sección 12-15A)

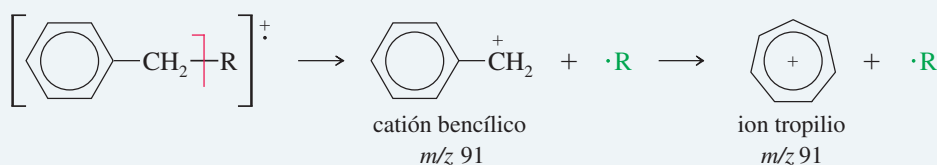
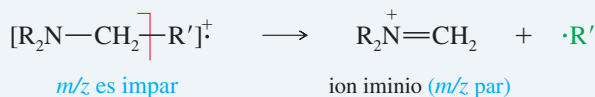


(Continúa)

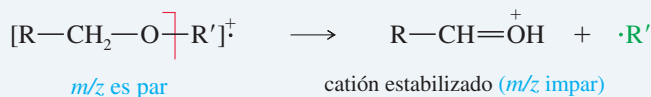
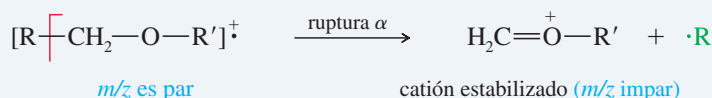
2. Alcoholes: pérdida de agua (sección 12-15C)

o ruptura α (sección 12-15C)

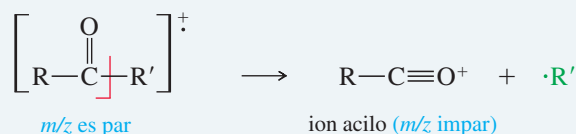
3. Alquenos y aromáticos: ruptura para formar carbocationes alílicos y bencílicos (sección 12-15B y sección 16-14)

4. Aminas: ruptura α junto al carbono que tiene el nitrógeno para formar cationes estabilizados (sección 19-9)

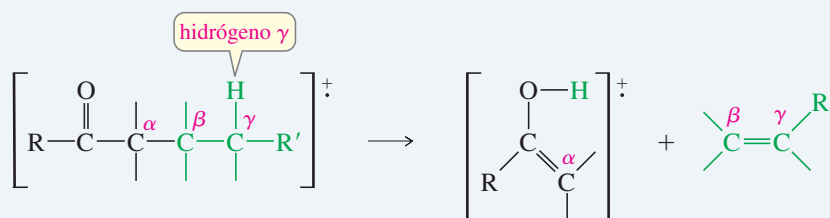
5. Éteres: pérdida de un grupo alquilo (sección 14-4)

o ruptura α junto al carbono que comparte el oxígeno

6. Cetonas y aldehídos: pérdida de los grupos alquilo junto al carbono que tiene el oxígeno para formar iones acilio (sección 18-5)



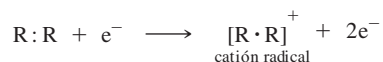
Por el arreglo de McLafferty se pierden alquenos (cubierto en la sección 18-5).



activa en el IR Vibración que cambia el momento dipolar de la molécula y por tanto puede absorber luz infrarroja. (p. 515)

armónico Absorción relativamente débil en un múltiplo de (por lo regular doble) la frecuencia de vibración fundamental. Ocurre con las absorciones muy intensas, como las de los grupos carbonilo (C=O). (p. 516)

cación radical Ion con carga positiva con un electrón sin aparear; por lo regular formado por medio de la ionización por impacto electrónico, cuando el electrón implicado desprende un electrón adicional. (p. 540)



cromatógrafo de gases (CG) Instrumento que vaporiza una mezcla, pasa el vapor a través de una columna para separar los componentes y detecta los componentes a medida que salen de la columna. La espectrometría de masas es uno de los métodos empleados para detectar los componentes. (p. 542)

enlaces dobles conjugados Enlaces dobles que se alternan con enlaces sencillos, por lo que sus orbitales de enlace pi pueden traslaparse entre sí. (p. 519)

espectro de infrarrojo Gráfica de la energía infrarroja absorbida por una muestra como una función de la frecuencia ($\bar{\nu}$ expresada como un número de onda, cm^{-1}) o de la longitud de onda (λ , expresada en μm). (p. 513)

espectro de masas Gráfica producida por un espectrómetro de masas, que muestra las masas a lo largo del eje x y sus abundancias a lo largo del eje y. (p. 540)

m/z (antiguamente m/e): razón masa-carga de un ion. La mayoría de los iones tienen una carga de +1 y m/z simplemente representa sus masas.

espectro electromagnético Intervalo de todas las frecuencias electromagnéticas posibles de cero al infinito. En la práctica, los intervalos van de las ondas de radio a los rayos gamma. (p. 511)

espectrofotómetro infrarrojo Dispositivo que mide la absorción de un compuesto de la luz infrarroja como una función de la frecuencia o de la longitud de onda. (p. 516)

espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier (IR-TF) La luz infrarroja pasa a través de la muestra y de un interferómetro de escaneo para formar un patrón de interferencia (interferógrama). El interferógrama se digitaliza y se calcula el espectro por medio de la transformada de Fourier. (p. 517)

espectrómetro de masas Instrumento que ioniza moléculas, clasifica los iones de acuerdo con sus masas y registra la abundancia de los iones de cada masa. (p. 540)

espectrómetro de masas de alta resolución (EMAR) Espectrómetro de masas que mide las masas de manera muy precisa, por lo regular a 1 parte en 20,000. Esta precisión alta permite el cálculo de las fórmulas moleculares mediante el uso de las masas atómicas conocidas de los elementos. (p. 543)

espectroscopia de absorción Medición de la cantidad de luz absorbida por un compuesto como una función de la longitud de onda. (p. 510)

fotón Paquete de energía electromagnética sin masa. (p. 511)

fragmentación Ruptura de un ion molecular en la ionización en un espectrómetro de masas. (p. 540)

frecuencia (ν) Número de ciclos de onda completos que pasan un punto fijo en un segundo, o el número de inversiones del campo electromagnético por segundo. (p. 511)

fuelle (fuente de iones) Parte de un espectrómetro de masas donde la muestra se ioniza y experimenta fragmentación. (p. 540)

inactiva en el IR Vibración que no cambia el momento dipolar de la molécula y por tanto no puede absorber luz infrarroja. (p. 515)

interferómetro Porción de la medición de la luz de un espectrofotómetro IR-TF. La luz se separa en dos haces. Un haz es reflejado de un espejo estacionario, y el otro de un espejo móvil. Los haces se recombinan para formar un patrón de interferencia llamado **interferógrama**. La transformada de Fourier del interferógrama forma el espectro. (p. 517)

ion molecular, $M^{+\cdot}$ (ion precursor) En la espectrometría de masas, el ion con la misma masa que la masa molecular del compuesto original; no ha ocurrido la fragmentación. (p. 540)

pico de $M^{+\cdot} + 1$: pico isotópico que es una unidad de masa más pesado que el pico del ion molecular principal. (p. 543)

pico de $M^{+\cdot} + 2$: pico isotópico que es dos unidades de masa más pesado que el pico del ion molecular principal. (p. 543)

longitud de onda (λ) Distancia entre dos crestas cualesquiera (o dos valles) de una onda. (p. 511)

número de onda (ν) Número de longitudes de onda que se ajustan en un centímetro (cm^{-1} o centímetros recíprocos); proporcional a la frecuencia. El producto del número de onda (en cm^{-1}) y de la longitud de onda (en μm) es de 10,000. (p. 512)

pico base Pico más intenso en un espectro de masas. (p. 541)

región de la huella digital Porción del espectro de infrarrojo entre 600 y 1400 cm^{-1} , donde ocurren muchas vibraciones complejas. Nombrada así debido a que no hay dos compuestos distintos (a excepción de los enantiómeros) que tengan exactamente las mismas absorciones en esta región. (p. 515)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 12

1. Dado un espectro IR, identificar las bandas características confiables.
2. Explicar por qué algunas bandas características por lo regular son intensas o débiles y por qué algunas pueden estar ausentes.
3. Predecir las frecuencias de los estiramientos de los grupos funcionales comunes.
4. Identificar los grupos funcionales a partir de los espectros IR.
5. Identificar los enlaces C=O conjugados y tensionados y los enlaces C=C conjugados y aromáticos a partir de sus absorciones en el espectro IR.
6. Determinar las masas moleculares a partir de los espectros de masas.
7. Cuando sea posible, usar los espectros de masas para reconocer la presencia de átomos de Br, Cl, I, N y S.
8. Predecir los iones principales a partir de la fragmentación del ion molecular.
9. Usar el patrón de fragmentación para determinar si una estructura propuesta es consistente con el espectro de masas.

Problemas de estudio

12-12 Defina y dé un ejemplo de cada término.

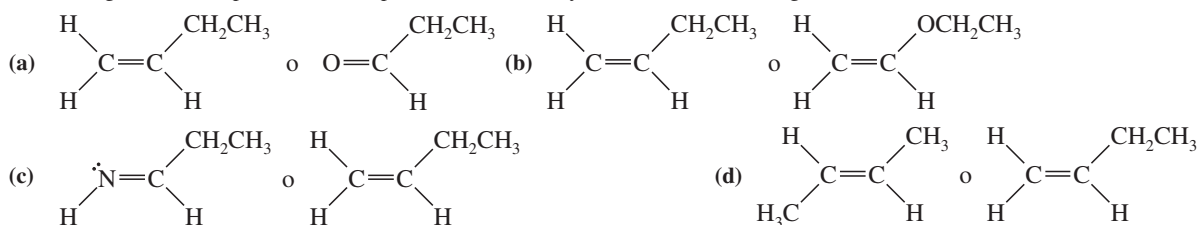
- | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| (a) longitud de onda | (b) número de onda | (c) una vibración activa en el IR |
| (d) una vibración inactiva en el IR | (e) región de la huella digital | (f) enlaces dobles conjugados |
| (g) un armónico | (h) un catión radical | (i) fragmentación |
| (j) un pico base | (k) un ion molecular | (l) espectroscopia de absorción |

12-13 Convierta las siguientes longitudes de onda infrarrojas a cm^{-1} .

- | | |
|--|--|
| (a) $6.24 \mu\text{m}$, común para un C=C aromático | (b) $3.38 \mu\text{m}$, común para un enlace C—H saturado |
| (c) $5.85 \mu\text{m}$, común para un grupo carbonilo de una cetona | (d) $5.75 \mu\text{m}$, común para un grupo carbonilo de un éster |
| (e) $4.52 \mu\text{m}$, común para un nitrilo | (f) $3.03 \mu\text{m}$, común para un O—H de un alcohol |

12-14 Los siguientes compuestos absorben radiación infrarroja entre 1600 y 1800 cm^{-1} . En cada caso,

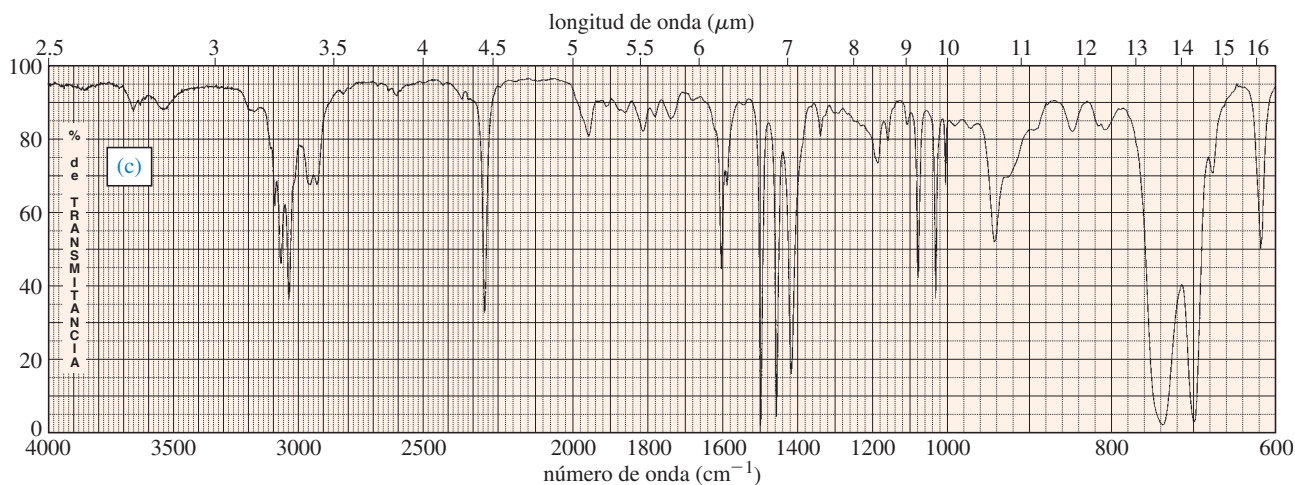
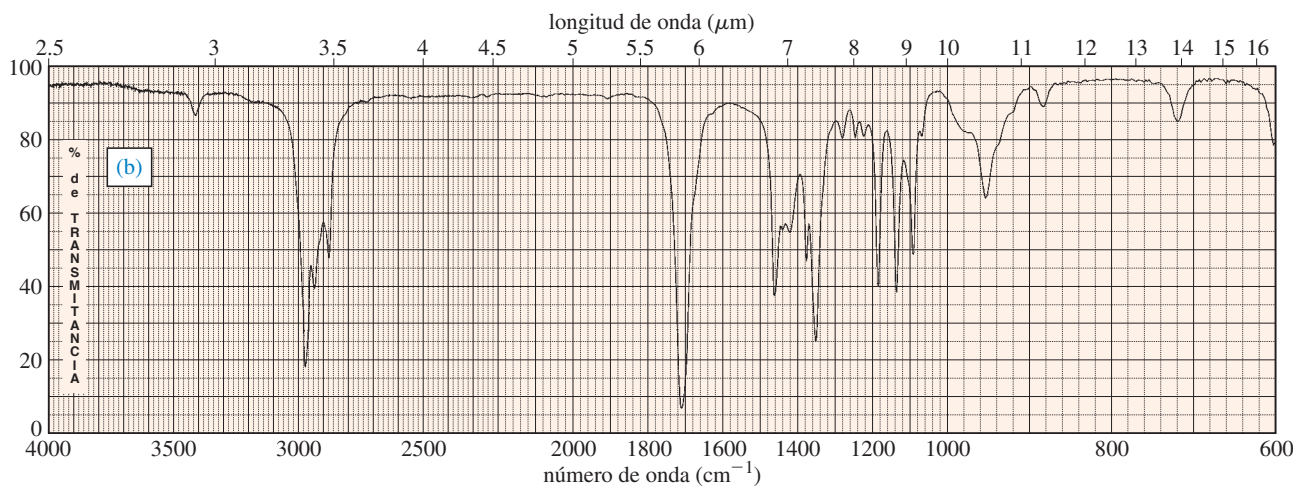
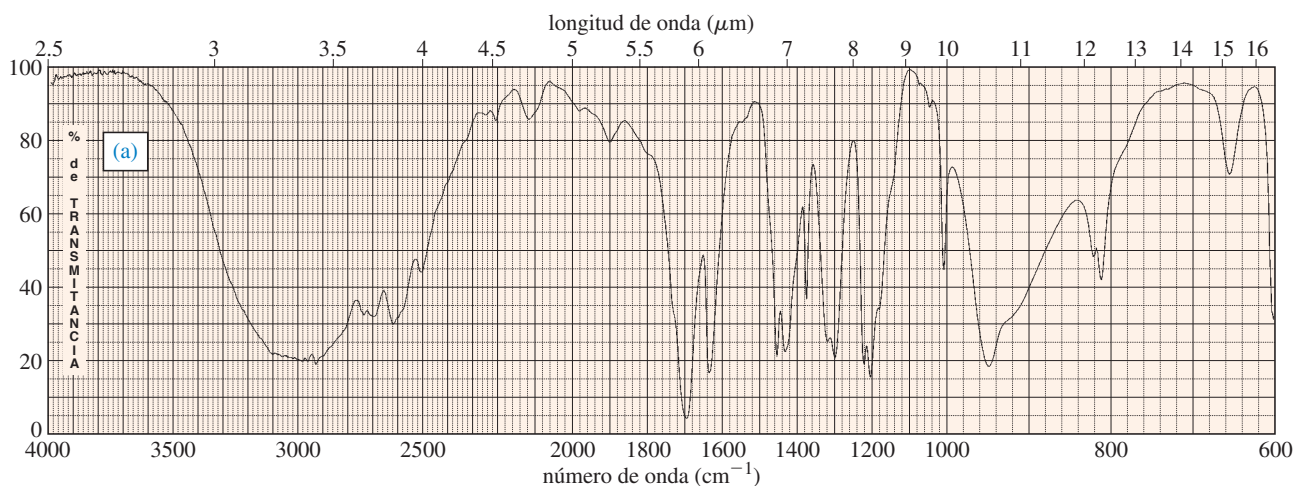
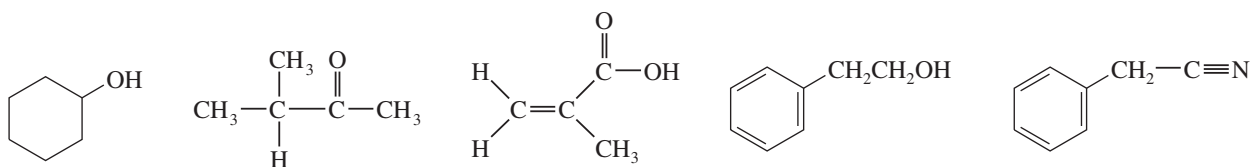
1. Muestre cuáles enlaces absorben en esta región.
2. Prediga las frecuencias de absorción aproximadas.
3. Prediga cuáles compuestos de cada par absorben con mayor intensidad en esta región.

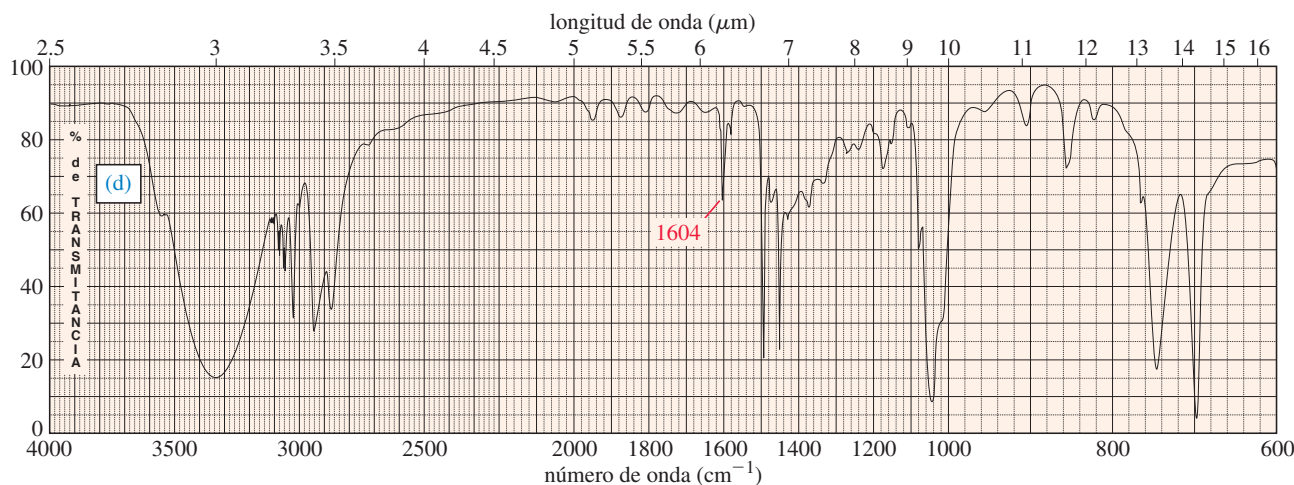


12-15 Describa las frecuencias de absorción infrarroja característica que le permitirían distinguir entre los siguientes pares de compuestos.

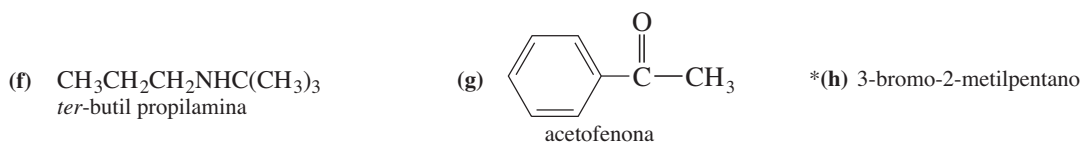
- | | | |
|---|---|------------------|
| (a) 2,3-dimetilbut-2-eno y 2,3-dimetilbut-1-eno | (b) ciclohexa-1,3-dieno y ciclohexa-1,4-dieno | |
| (c) | y | |
| pentanal | | pentan-2-ona |
| (e) | y | |
| oct-1-eno | | octanonitrilo |
| (f) | y | |
| ácido butanoico | | 3-hidroxibutanal |
| (g) | y | |
| butanamida | | pentan-3-ona |

12-16 Se muestran cuatro espectros de infrarrojo que corresponden a cuatro de los siguientes compuestos. Para cada espectro, determine la estructura y explique cómo corresponden las bandas en el espectro a la estructura que ha elegido.





- 12-17** Prediga las masas y las estructuras de los fragmentos más abundantes observados en los espectros de masas de los siguientes compuestos.
- (a) 2-metilpentano (b) 3-metilhex-2-eno (c) 4-metilpentan-2-ol
(d) 1-fenil-2-metilpropano (e) éter ciclohexilisopropílico [ciclohexil—O—CH(CH₃)₂]



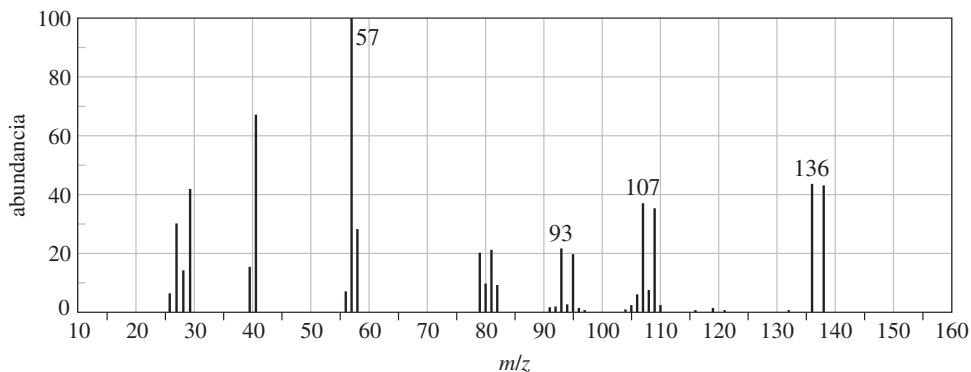
- 12-18** Dé las reacciones de fragmentación lógicas que representen los siguientes iones observados en estos espectros de masas.

(a) *n*-octano: 114, 85, 71, 57 (b) metilciclohexano: 98, 83 (c) 2-metilpent-2-eno: 84, 69 (d) pentan-1-ol: 70, 55, 41, 31
(e) etilfenilamina (PhNHCH₂CH₃): 121, 106, 77 *(f) 1-bromo-2-metilbutano: 152, 150, 123, 121, 71 (base)

- 12-19** Un experimento en el laboratorio común es la deshidratación de ciclohexanol a ciclohexeno.

(a) Explique cómo podría decir a partir del espectro IR si su producto es ciclohexeno puro, ciclohexanol puro o una mezcla de ciclohexeno y ciclohexanol. Dé las frecuencias aproximadas para las bandas distintivas.
(b) Explique por qué la espectrometría de masas no podría ser una buena manera de distinguir el ciclohexeno del ciclohexanol.

- 12-20** (Una historia verdadera.) Durante la limpieza de una bodega escolar, una profesora de química nueva encontró un frasco de medio galón que contenía un líquido turbio (pe de 100-105 °C) sólo marcado como “PREPARACIÓN DEL ESTUDIANTE”. Realizó un espectro de masas rápido, el cual se imprime abajo. Tan pronto como vio el espectro (sin haber comprobado los números de masa reales), dijo: “Sé lo que es”.



- (a) ¿Qué compuesto es la “PREPARACIÓN DEL ESTUDIANTE”? ¿Hay alguna duda en la estructura?
(b) Sugiera estructuras para los fragmentos en 136, 107 y 93. ¿Por qué el pico base (en *m/z* de 57) es tan intenso?

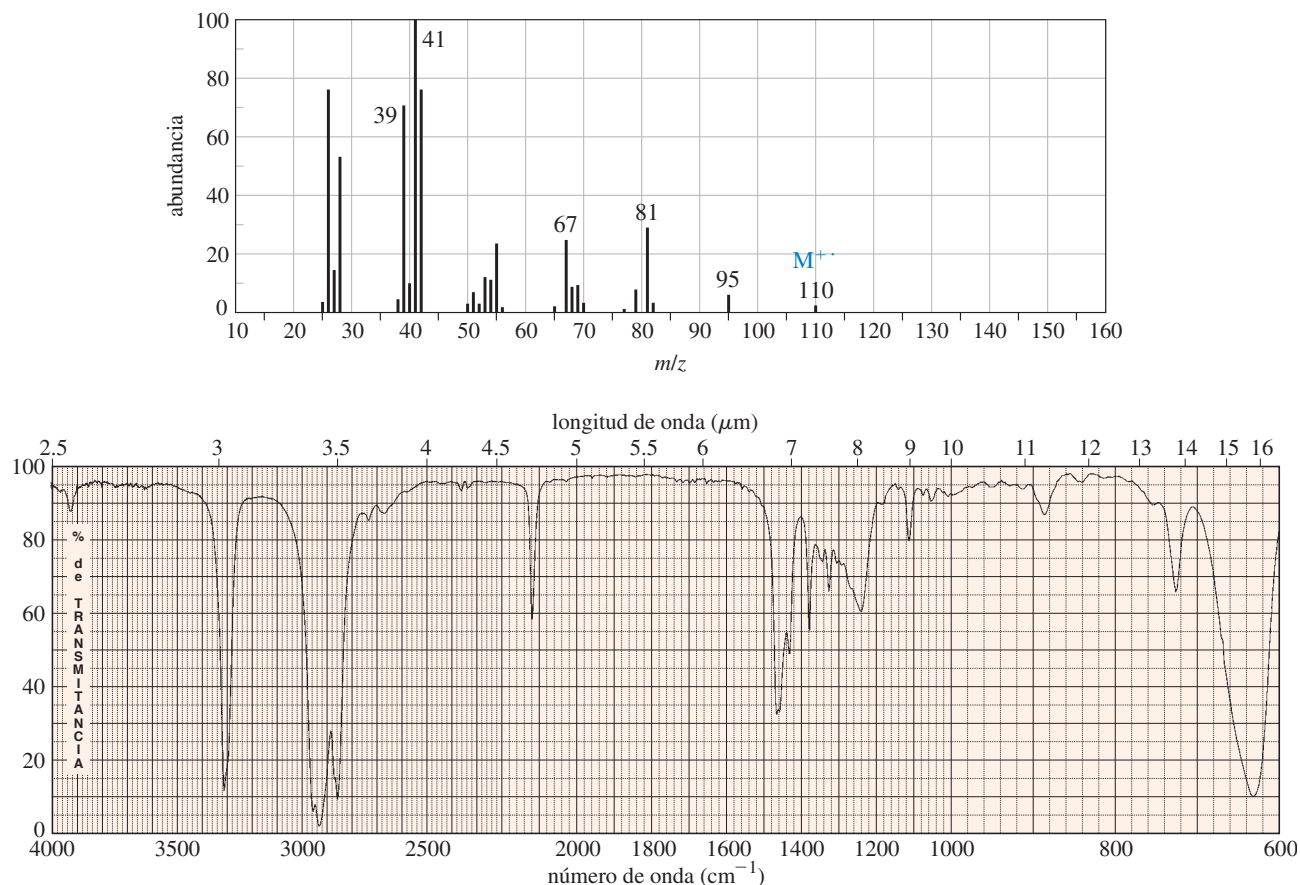
- ***12-21** Un enlace de C—D (carbono-deuterio) es muy parecido de manera electrónica a un enlace C—H, y tiene una rigidez similar, medido por la constante de elasticidad, *k*. Sin embargo, el átomo de deuterio tiene el doble la masa de un átomo de hidrógeno.

(a) La frecuencia de absorción infrarroja es aproximadamente proporcional a $\sqrt{k/m}$, cuando uno de los átomos enlazados es mucho más pesado que el otro, y *m* es el más ligero de los dos átomos (H o D en este caso). Use esta relación para calcular la frecuencia de absorción IR de un enlace C—D común. Use 3000 cm⁻¹ como la frecuencia de absorción común del C—H.
(b) Un químico disuelve una muestra en deuteriocloroformo (CDCl₃), después decide tomar el espectro IR y simplemente evapora la mayoría del CDCl₃. ¿Qué grupo funcional *parecerá* estar presente en este espectro IR como resultado de la impureza del CDCl₃?

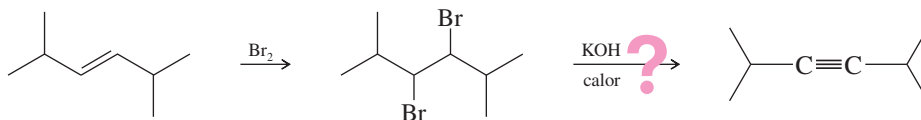
- ***12-22** El espectro de masas del octano muestra un pico prominente del ion molecular (*m/z* de 114). También hay un pico grande en *m/z* de 57, pero no es el pico base. El espectro de masas del 3,4-dimetilhexano muestra un ion molecular más pequeño y el pico de masa 57 es el pico base. Explique estas tendencias en la abundancia de los iones moleculares y de los iones de masa 57, y prediga las intensidades de los picos de masas 57 y 114 en el espectro del 2,2,3,3-tetrametilbutano.

12-23 Un hidrocarburo desconocido con olor desagradable da el espectro de masas y el espectro de infrarrojo mostrados.

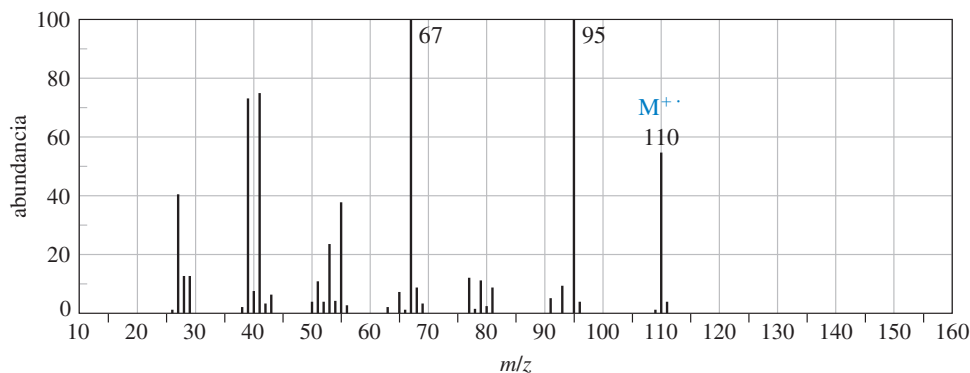
- Use el espectro de masas para proponer una fórmula molecular. ¿Cuántos elementos de insaturación hay?
- Use el espectro IR para determinar el(los) grupo(s) funcional(es), si los hay.
- Proponga una o más estructuras para este compuesto. ¿Qué partes de la estructura son inciertas? Si supiera que la hidrogenación del compuesto forma octano, ¿la estructura seguiría siendo incierta?
- Proponga estructuras para los fragmentos principales en 39, 67, 81 y 95 en el espectro de masas. Explique por qué el pico base es tan intenso.

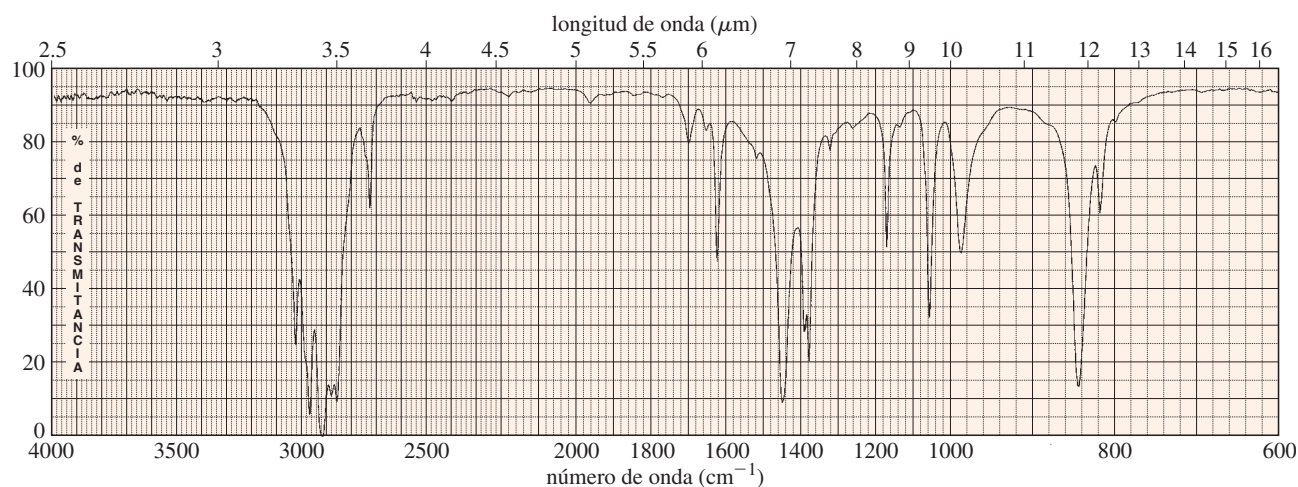


***12-24** En el capítulo 9 se estudió una síntesis de alquinos por medio de una deshidrohalogenación doble de dihaluros. Un estudiante trató de convertir *trans*-2,5-dimetilhex-3-eno a 2,5-dimetilhex-3-ino adicionando bromo a través del enlace doble, después realizando una doble eliminación. Aquí se muestran los espectros de infrarrojo y de masas del producto principal.

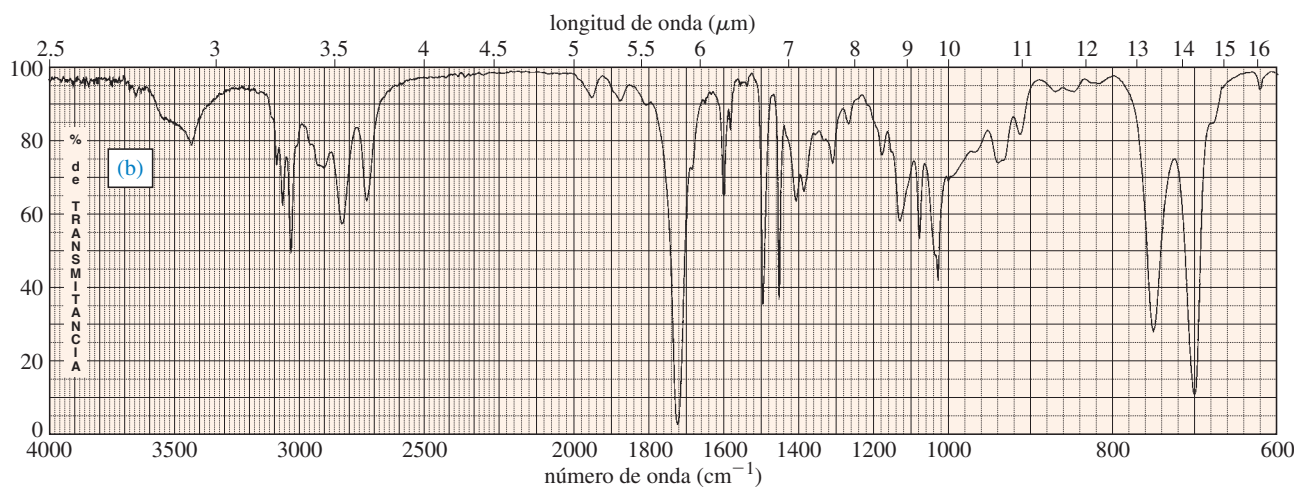
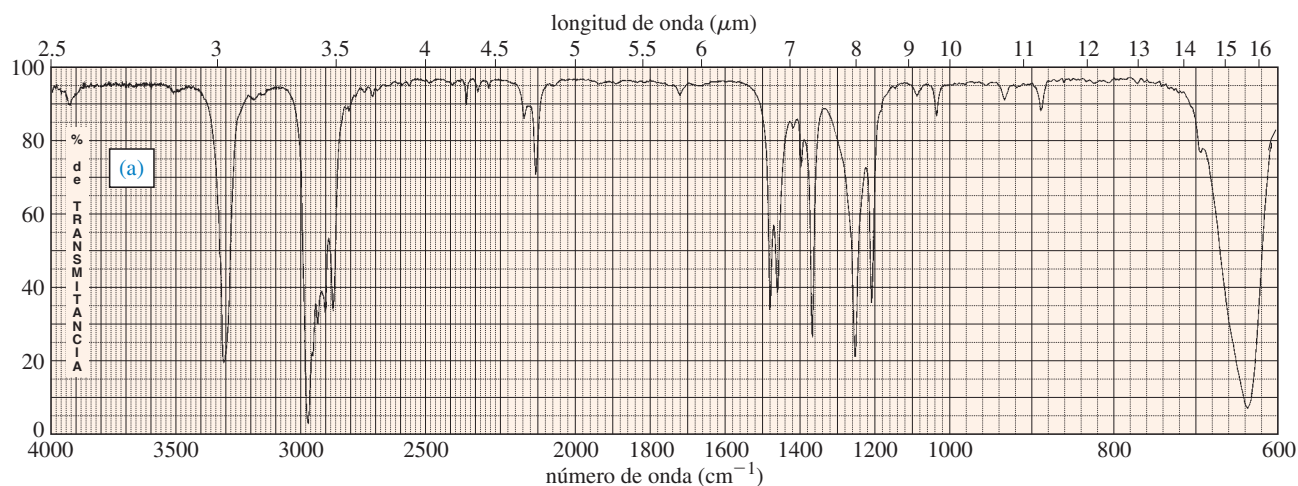
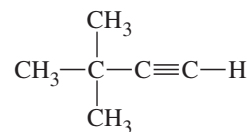
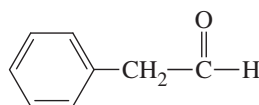
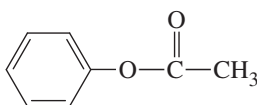
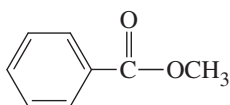
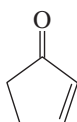


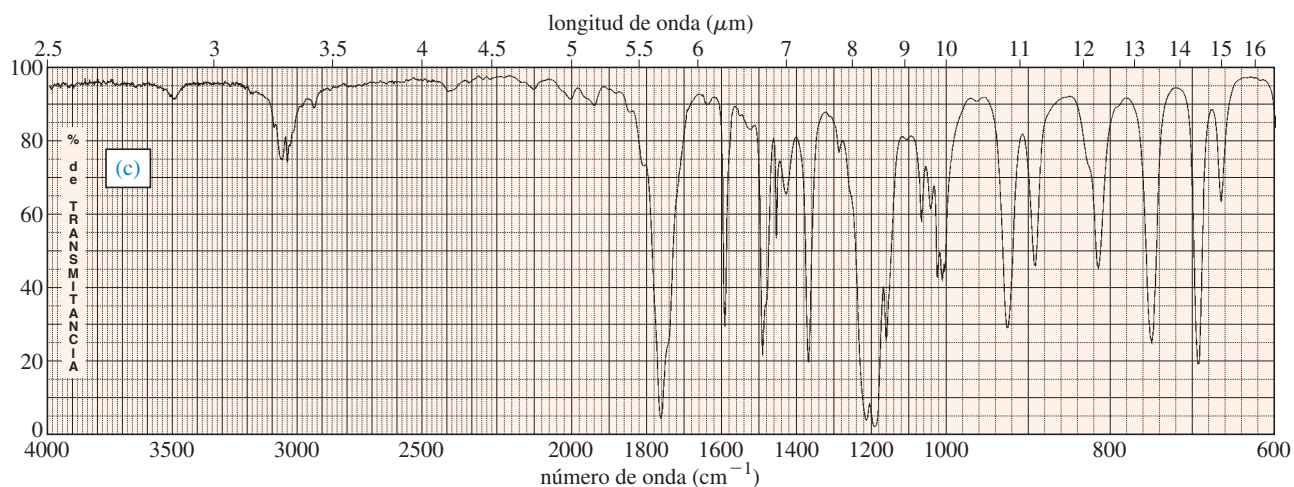
- ¿Los espectros confirman el producto correcto? Si no, ¿cuál es?
- Explique las bandas importantes en el espectro IR.



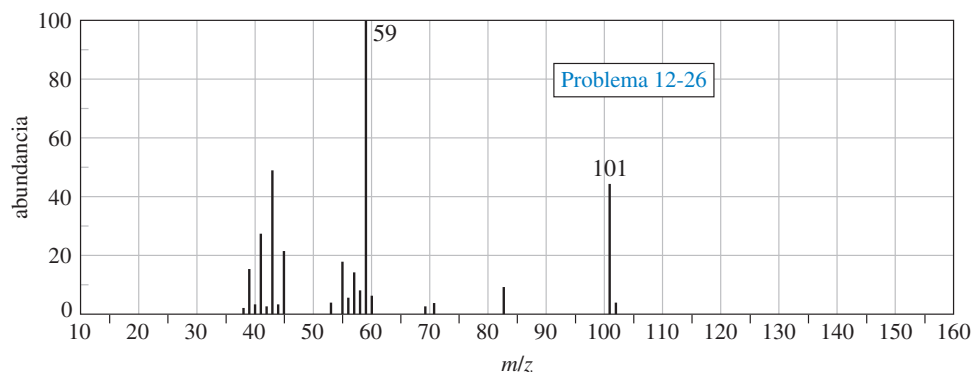


12-25 Se muestran tres espectros IR, que corresponden a tres de los siguientes compuestos. Para cada espectro, determine la estructura y explique cómo corresponden las bandas en el espectro a la estructura que ha elegido.

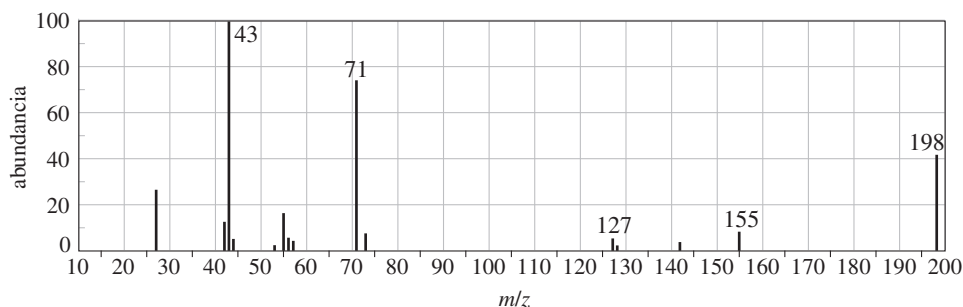




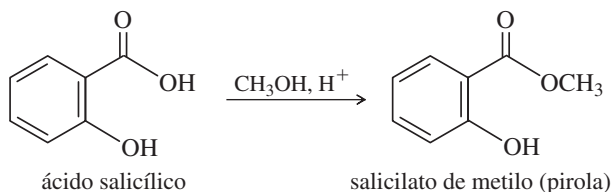
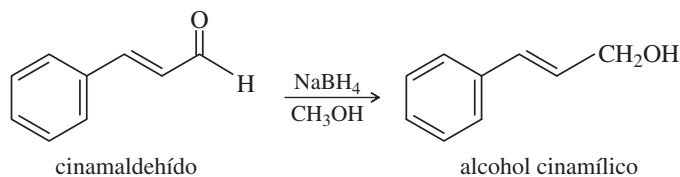
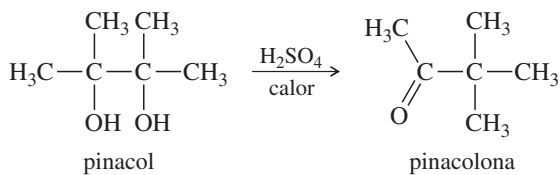
- 12-26** Una estudiante de laboratorio adicionó 1-bromobutano a un matraz que contenía virutas de éter seco y magnesio. Resultó una reacción exotérmica y el éter hirvió de manera vigorosa por varios minutos. Después adicionó acetona a la mezcla de reacción y el éter hirvió de manera aun más vigorosa. Adicionó ácido diluido a la mezcla y separó las capas. Evaporó la capa de éter y destiló un líquido que hirvió a 143 °C. El análisis de CG-EM del destilado mostró un producto principal con unas cuantas impurezas menores. Aquí se muestra el espectro de masas del producto principal.
- (a) Deduzca las reacciones que ocurrieron y muestre el producto que se formó.
- (b) Explique por qué el ion molecular es o no es visible en el espectro de masas, y muestre qué iones son probablemente los responsables de los picos intensos en m/z de 59 y 101.



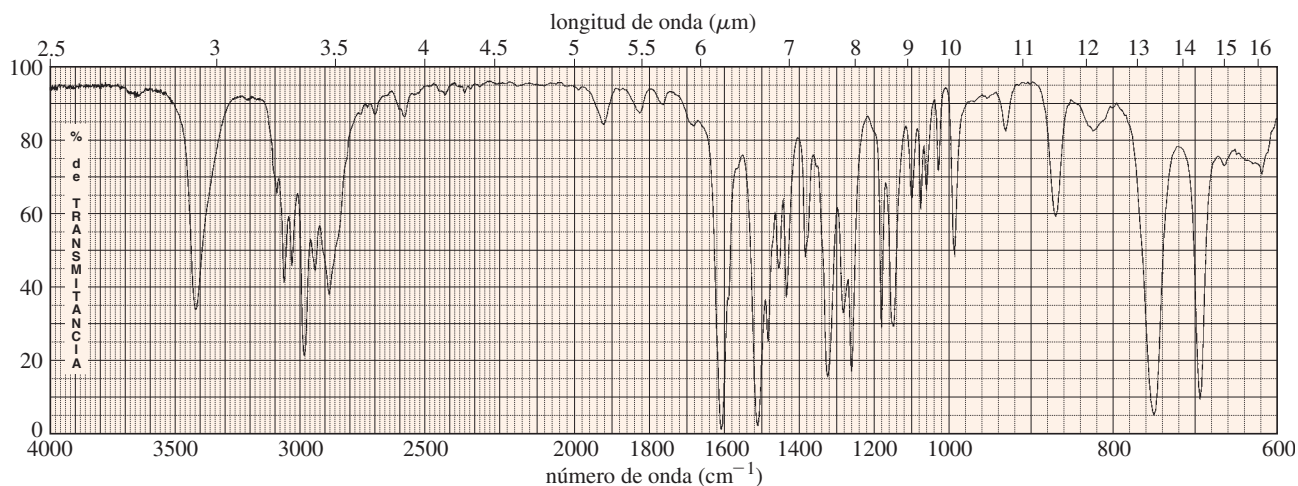
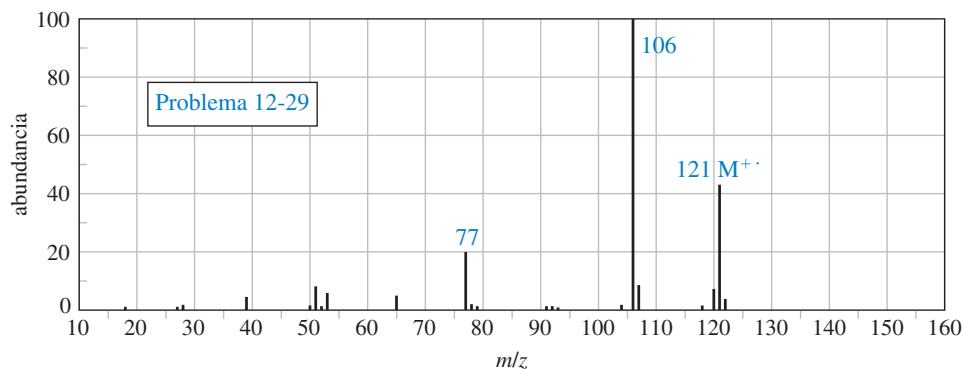
- 12-27** (Otra historia verdadera.) Una estudiante que estaba trabajando su mesa de laboratorio encontró una muestra sin etiquetar de un estudiante anterior. Se le pidió que la identificara. Realizó un espectro IR y declaró: “Parece ser un alcano”. Pero parecía demasiado reactivo para ser un alcano, por lo que realizó una CG-EM. A continuación se muestra el espectro de masas. Identifique el compuesto tanto como pueda y diga qué parte de su identificación es incierta. Proponga fragmentos que correspondan a los picos numerados.



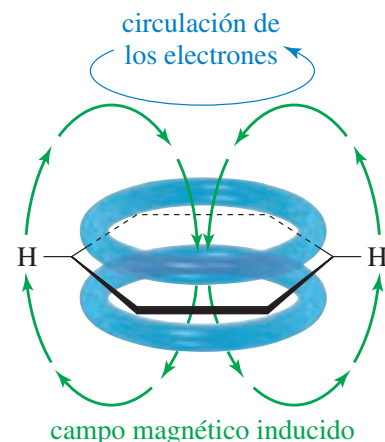
- 12-28** Se muestran tres experimentos comunes en el laboratorio. En cada caso, describa cómo el espectro IR del producto diferiría del espectro IR del reactivo. Dé frecuencias aproximadas para las bandas distintivas en el espectro IR del reactivo y también del producto.



- *12-29** La prueba definitiva de la fluidez en la EM y en la IR es si puede determinar una estructura algo compleja a partir de sólo la EM y la IR, sin información adicional. Abajo se muestran los espectros de IR y de EM de un compuesto. Use todo lo que conoce acerca del IR y de la EM, más su razonamiento e intuición, para determinar una estructura probable. Después muestre cómo es consistente su estructura propuesta con estos espectros.



ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR



La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

es la herramienta más poderosa que existe para la determinación de estructuras orgánicas. Al igual que en la espectroscopia infrarroja, en la RMN se utiliza una cantidad de muestra muy pequeña, y ésta no se daña. El espectro de RMN proporciona una gran cantidad de información acerca de la estructura del compuesto y pueden determinarse muchas estructuras usando sólo el espectro de RMN. Sin embargo, por lo regular se emplea la espectroscopia de RMN en conjunción con otras formas de espectroscopia y análisis químicos para determinar las estructuras de moléculas orgánicas complicadas.

La RMN se emplea para estudiar una gran variedad de núcleos, incluyendo el ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F y ^{31}P . Los químicos orgánicos encuentran la **RMN de protón (^1H) y de carbono-13 (^{13}C)** como las más útiles debido a que el hidrógeno y el carbono son los componentes principales de los compuestos orgánicos. Desde el punto de vista histórico, la RMN se empleó por primera vez para estudiar protones (los núcleos de los átomos de hidrógeno) y los espectrómetros de resonancia magnética de protón (RMN- ^1H) son los más comunes. Se asume que “resonancia magnética nuclear” se refiere a la “resonancia magnética de protón”, a menos que se especifique un núcleo distinto. Comenzamos nuestro estudio de la RMN con la RMN- ^1H y concluimos con una explicación de la RMN- ^{13}C .

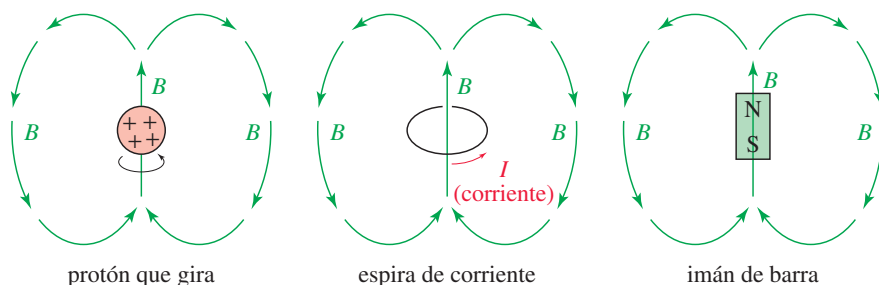
13-1

Introducción

Un núcleo con un número atómico impar o un número de masa impar tiene un *espín nuclear* que puede ser observado por medio del espectrómetro de RMN. Un protón es el núcleo más sencillo y su número atómico impar de 1 implica que tiene un espín. Podemos visualizar un protón que gira como una esfera rotatoria con carga positiva (figura 13-1). Este movimiento de carga es como una corriente eléctrica en una espira de alambre. Genera un campo magnético (simbolizado por medio de B), llamado **momento magnético**, que se parece al campo de una pequeña barra de imán.

13-2

Teoría de la resonancia magnética nuclear

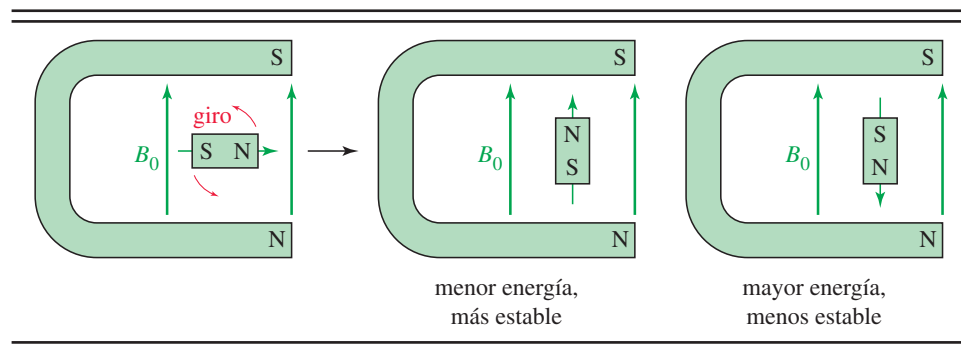


■ FIGURA 13-1

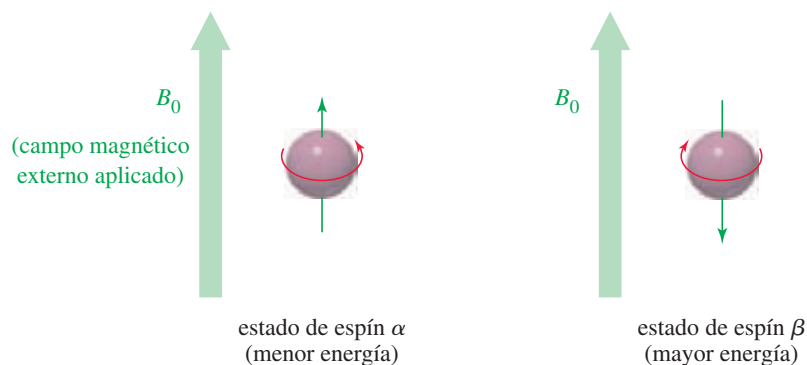
Momento magnético. Un protón que gira genera un campo magnético, llamado su momento magnético. Este campo magnético (B) se parece al de una espira pequeña de corriente o un imán de barra.

■ FIGURA 13-2

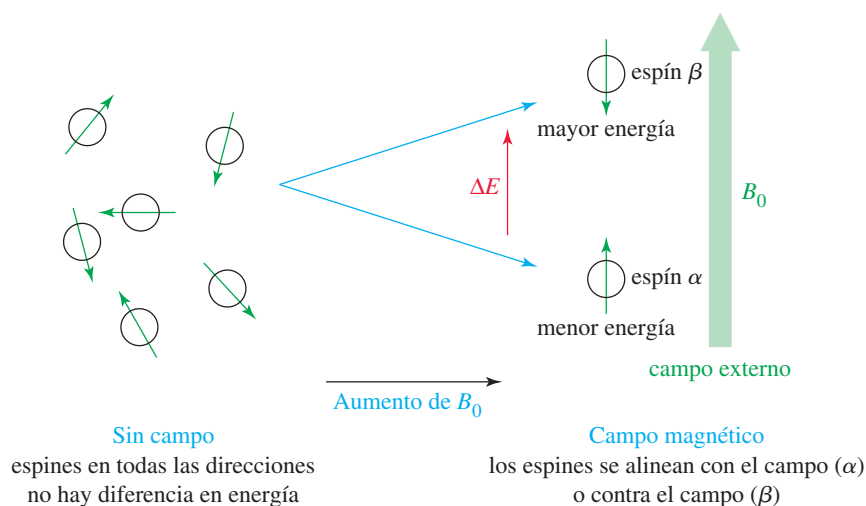
Efecto de un campo magnético externo. Un campo magnético externo (B_0) aplica una fuerza a una barra pequeña de imán, girando el imán de barra para alinearlos *con* el campo externo. El arreglo del imán de barra alineado con el campo es menor en energía que el arreglo alineado *contra* el campo.



Cuando se coloca una barra pequeña de imán en el campo de un imán más grande (figura 13-2), gira para alinearse con el campo del imán más grande, un arreglo de menor energía que una orientación contra el campo. Se observa el mismo efecto cuando se coloca un protón en un campo magnético externo (B_0), como se muestra aquí. La mecánica cuántica requiere que el momento magnético del protón se alinee *con* el campo externo o *contra* el campo. Al estado de menor energía con el protón alineado con el campo se le llama *estado de espín alfa* (espín α). Al estado de mayor energía con el protón alineado contra el campo magnético externo se le llama *estado de espín beta* (espín β).



En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de los protones poseen orientaciones aleatorias. Cuando se aplica un campo magnético externo, cada protón en una muestra asume el estado β o el estado α . Debido a que el estado de espín α es menor en energía, hay más espines α que espines β .



En un campo magnético intenso, la diferencia en energía entre los dos estados de espín es mayor que en un campo débil. De hecho, la diferencia en energía es proporcional a la intensidad del campo magnético, expresada en la ecuación

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} B_0$$

donde

ΔE = diferencia de energía entre los estados α y β

h = constante de Planck

B_0 = intensidad del campo magnético externo

γ = razón giromagnética, $26,753 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}$ para un protón

La **razón giromagnética** (γ) es una constante que depende del momento magnético del núcleo bajo estudio. Los campos magnéticos se miden en *gauss*; por ejemplo, la intensidad del campo magnético de la Tierra es de aproximadamente 0.57 gauss. La unidad del SI para el campo magnético es la *tesla* (T), la cual es simplemente de 10,000 gauss.

La diferencia en energía entre los dos estados de espín de un protón es pequeña. Para un campo magnético externo de 25,000 gauss (2.5 T), es sólo de 10^{-5} kcal/mol ($4 \times 10^{-5} \text{ kJ/mol}$). Incluso esta pequeña diferencia en energía puede ser detectada por medio de la RMN. Cuando un protón interactúa con un fotón con justo la cantidad correcta de energía electromagnética, el espín del protón puede girar de α a β o de β a α . Un núcleo alineado con el campo puede absorber la energía necesaria para girar y alinearse contra el campo.

Cuando se somete un núcleo a la combinación correcta de campo magnético y radiación electromagnética para que gire su espín, se dice que está “en resonancia” (figura 13-3) y su absorción de la energía se detecta por medio del espectrómetro de RMN. Éste es el origen del término “resonancia magnética nuclear.”

Como vimos en el capítulo 12, la energía de un fotón está dada por $E = h\nu$, lo que significa que la energía, E , es proporcional a ν , la frecuencia de la onda electromagnética. Esta ecuación puede combinarse con la ecuación para la diferencia en energía entre los estados de espín:

$$\Delta E = h\nu = \gamma \frac{h}{2\pi} B_0$$

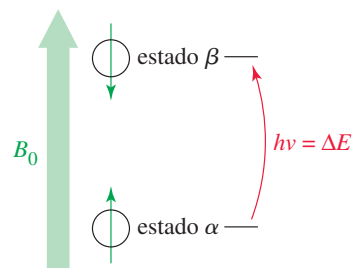
Reordenando para resolver ν , muestra que la frecuencia de resonancia ν es proporcional al campo magnético aplicado (B_0) y a la razón giromagnética (γ):

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \gamma B_0$$

Para un protón, $\gamma = 26,753 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}$ y

$$\nu = \frac{(26,753 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1})}{2\pi} \times B_0 = (4257.8 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

Para los campos de los imanes disponibles en la actualidad, las frecuencias de resonancia del protón ocurren en la región de radio frecuencia (RF) del espectro. Los espectrómetros de RMN por lo regular se diseñan para el imán más poderoso que es práctico para el intervalo de precios del espectrómetro, y la radio frecuencia necesaria para la resonancia se calcula con base al campo. Un imán más poderoso hace a ΔE mayor y más fácil de detectar, e incrementa la diferencia en frecuencia entre las señales, dando espectros que se resuelven de manera más clara y son más fáciles de interpretar. En el pasado, la frecuencia de operación más común en los espectrómetros para estudiantes han sido de 60 MHz (megahertz; 1 millón de ciclos por segundo), que corresponde a un campo magnético de 14,092 gauss. Los instrumentos de alta resolución por lo regular operan a frecuencias de 200 a 600 MHz (y mayores), que corresponden a campos de 46,972 a 140,918 gauss.



■ FIGURA 13-3

Absorción de RMN. Un núcleo está “en resonancia” cuando se irradia con fotones de radio frecuencia que tienen una energía igual a la diferencia en energía entre los estados de espín. En estas condiciones, un protón en el estado de espín α puede absorber un fotón y girar al estado de espín β .

PROBLEMA RESUELTO 13-1

Calcule los campos magnéticos que correspondan a las frecuencias de resonancia del protón de 60.00 MHz a 300.00 MHz.

SOLUCIÓN

Sustituimos en la ecuación $\nu = (1/2\pi)\gamma B_0$.

$$60.00 \text{ MHz} = 60.00 \times 10^6 \text{ seg}^{-1} = (4257.8 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

$$B_0 = 14,092 \text{ gauss (1.4092 tesla)}$$

$$300.00 \text{ MHz} = 300.00 \times 10^6 \text{ seg}^{-1} = (4257.8 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

$$B_0 = 70,459 \text{ gauss (7.0459 tesla)}$$

13-3

Protección magnética por parte de los electrones

Hasta ahora, hemos considerado la resonancia de un protón desprotegido en un campo magnético, pero los protones reales en los compuestos orgánicos no están desprotegidos. Están rodeados por electrones que los protegen (o apantallan) de manera parcial del campo magnético. Los electrones circulan y generan un **campo magnético inducido** pequeño que se opone al campo magnético aplicado externo.

Un efecto similar ocurre cuando se mueve una espira de alambre hacia un campo magnético. Los electrones en el alambre son inducidos a fluir alrededor de la espira en la dirección que se muestra en la figura 13-4; éste es el principio del generador eléctrico. La corriente eléctrica inducida crea un campo magnético que se opone al campo externo.

En una molécula, la nube de electrones alrededor de cada núcleo actúa como una espira de alambre, rotando en respuesta al campo externo. Esta rotación inducida es una corriente circular cuyo campo magnético se opone al campo externo. El resultado es que el campo magnético en el núcleo es más débil que el campo externo, y decimos que el núcleo está **protegido**. El campo magnético efectivo *en el protón protegido* siempre es más débil que el campo externo, por lo que se debe incrementar el campo aplicado para que ocurra la resonancia a una frecuencia dada (figura 13-5).

$$B_{\text{efectivo}} = B_{\text{externo}} - B_{\text{protegido}}$$

A 300 MHz, un protón sin proteger absorbe 70,459 gauss, pero un protón protegido requiere un campo más intenso. Por ejemplo, si un protón es protegido por 1 gauss cuando el campo externo es de 70,459 gauss, el campo magnético efectivo *en el protón* es de 70,458 gauss. Si se incrementa el campo externo a 70,460 gauss, el campo magnético efectivo en el protón se aumenta a 70,459 gauss, lo cual coloca a este protón en resonancia.

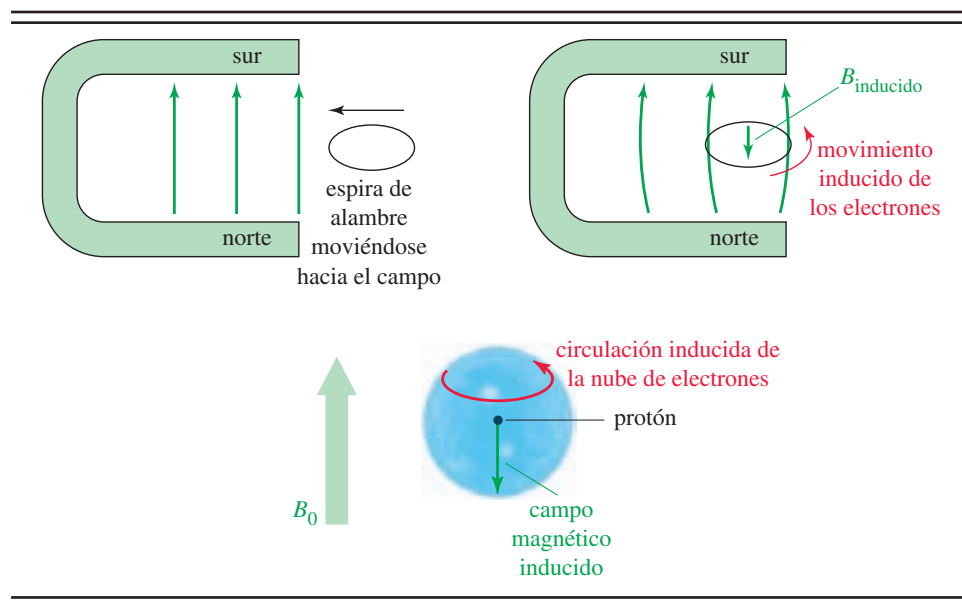
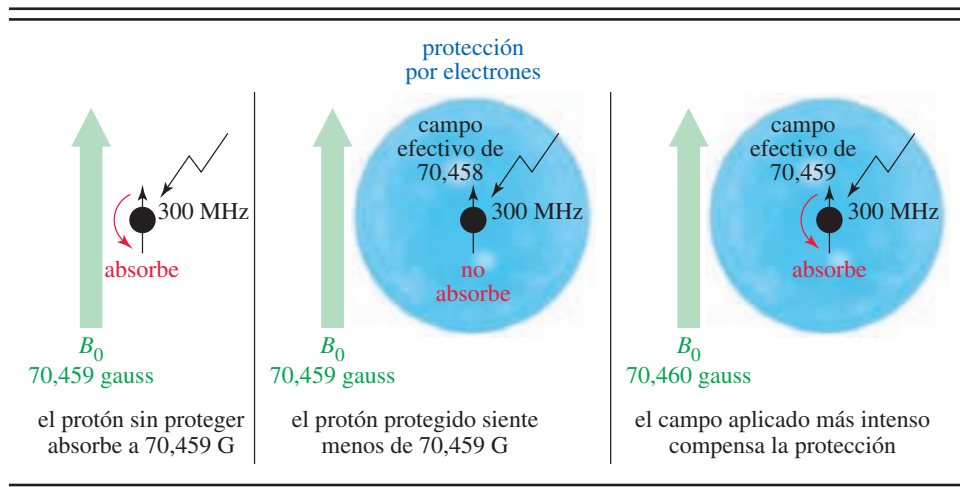


FIGURA 13-4

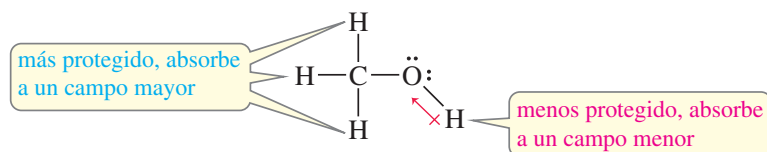
Campo magnético inducido. Al mover una espira de alambre en un campo magnético se induce una corriente en el alambre. Esta corriente produce su propio campo magnético más pequeño, en dirección opuesta al campo aplicado. En una molécula, los electrones pueden circular alrededor de un núcleo. La “corriente” resultante fija un campo magnético que se opone al campo externo, por lo que el núcleo siente un campo ligeramente más débil.



■ FIGURA 13-5

Protón protegido por electrones. Debe incrementarse el campo magnético ligeramente por arriba de 70,459 gauss (a 300 MHz) para la resonancia de un protón protegido.

Si todos los protones estuvieran protegidos en la misma cantidad, estarían en resonancia en la misma combinación de frecuencia y campo magnético. Por fortuna, los protones en los distintos entornos químicos están protegidos en cantidades diferentes. Por ejemplo, en el metanol el átomo de oxígeno electronegativo sustrae parte de la densidad electrónica que está alrededor del protón hidroxílico. El protón del hidroxilo no está tan protegido como los protones del metilo, por lo que absorbe a un campo menor que los protones del metilo (pero aun a un campo mayor que un protón sin protección). Decimos que el protón del hidroxilo está un tanto **desprotegido** por la presencia del átomo de oxígeno electronegativo.



Debido a las estructuras diversas y complejas de las moléculas orgánicas, los efectos de protección de los electrones en varias posiciones son por lo general diferentes. Una medición cuidadosa de las intensidades de los campos requeridos por la resonancia de todos los protones en una molécula nos ofrece dos importantes tipos de información:

1. El *número de absorciones diferentes* (también llamadas *señales* o *picos*) implica cuántos tipos distintos de protones están presentes.
2. La *cantidad de protección* mostrada por estas absorciones implica la estructura electrónica del fragmento molecular cercano a cada tipo de protón.

Los otros dos aspectos del espectro de RMN que consideraremos son las intensidades de las señales y sus patrones de desdoblamiento:

3. Las *intensidades de las señales* implican cuántos protones de cada tipo están presentes.
4. El *desdoblamiento de las señales* da información acerca de los demás protones cercanos.

Antes de explicar el diseño de los espectrómetros, revisemos qué sucede en un espectrómetro de RMN. Se colocan los protones (en la muestra del compuesto) en un campo magnético, donde se alinean con el campo o contra él. Mientras sigan en el campo magnético, los protones se someten a la radiación de una frecuencia que pueden absorber cambiando la orientación de su momento magnético con relación al campo. Si se aislaran los protones, absorberían a la misma frecuencia, proporcional al campo magnético.

Pero los protones en una molécula están parcialmente protegidos del campo magnético, y esta protección depende del entorno de cada protón. Por tanto, los protones en los diferentes entornos dentro de una molécula expuesta a una frecuencia constante absorben la radiación a

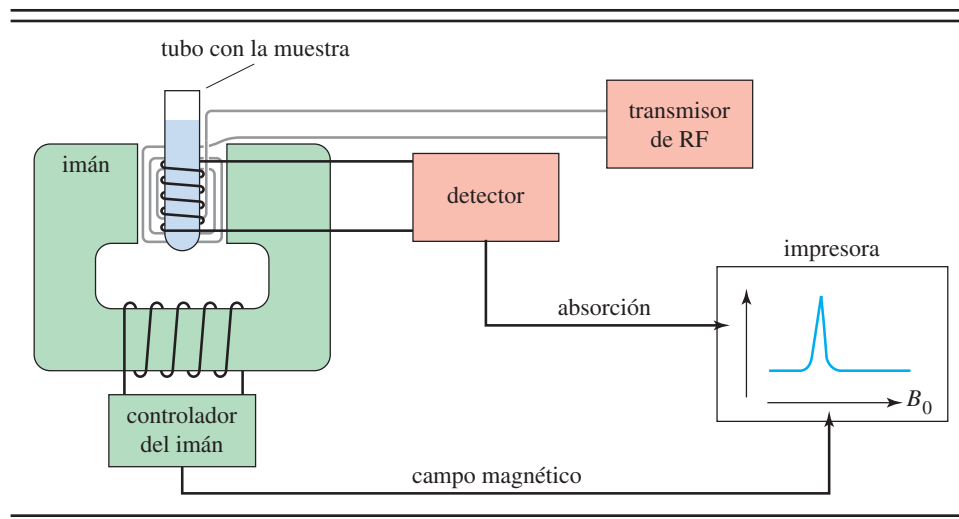
distintas intensidades del campo magnético. El espectrómetro de RMN se desarrolló en un principio para variar el campo magnético y generar una gráfica de la absorción de la energía como una función de la intensidad del campo magnético. A tal gráfica se le llama **espectro de resonancia magnética nuclear**.

Espectrómetro de RMN

13-4

El tipo más sencillo de espectrómetro de RMN (figura 13-6) consiste en cuatro partes:

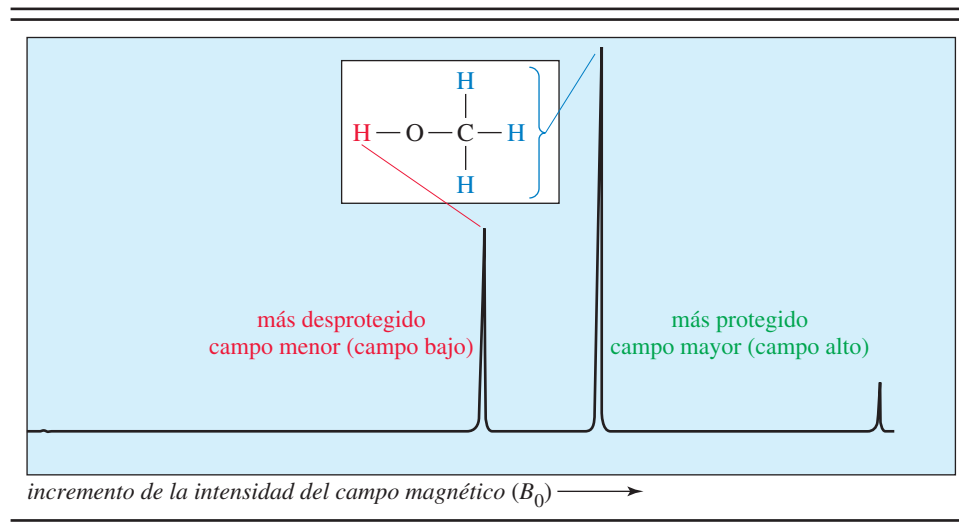
1. Un imán estable, con un controlador sensible para producir un campo magnético preciso
2. Un transmisor de radiofrecuencia (RF), que emite una frecuencia precisa
3. Un detector para medir la absorción de la energía de RF por parte de la muestra
4. Un registrador para graficar la señal de salida del detector en función del campo magnético aplicado



■ FIGURA 13-6

Diagrama de bloques simplificado de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

La impresora registra una gráfica de la absorción (en el eje y) como una función del campo magnético aplicado (en el eje x). Los valores más altos del campo magnético están hacia la derecha (**campo alto**) y los valores más bajos están hacia la izquierda (**campo bajo**). Las absorciones de los protones más **protegidos** aparecen a campo alto, hacia la derecha del espectro y los protones más **desprotegidos** aparecen a campo bajo, hacia la izquierda. En la figura 13-7 se muestra el espectro de RMN del metanol.



■ FIGURA 13-7

Espectro de RMN de protón del metanol. Los protones del metilo más protegidos aparecen a la derecha del espectro (campo alto); el protón del hidroxilo menos protegido aparece a la izquierda (campo bajo).

13-5A Medición de los desplazamientos químicos

Las variaciones en las posiciones de las absorciones de RMN, que surgen de la protección y de la desprotección electrónica, se llaman **desplazamientos químicos**.

Desplazamiento químico La diferencia (en partes por millón) entre la frecuencia de resonancia del protón que se está observando y la del tetrametilsilano (TMS).

En la práctica, es difícil medir el campo absoluto donde absorbe un protón con la suficiente precisión para distinguir los protones individuales, debido a que las señales con frecuencia difieren por sólo unas cuantas milésimas de un gauss en un campo aplicado de 70,459 gauss. Un método más preciso para la expresión de los desplazamientos químicos es determinar el valor con relación a un compuesto de referencia adicionado a la muestra. La *diferencia* en la intensidad del campo magnético entre las resonancias de los protones de la muestra y de los protones de referencia puede medirse con mucha precisión.

El compuesto de referencia de RMN más común es el *tetrametilsilano* ($\text{CH}_3)_4\text{Si}$, abreviado **TMS**. Debido a que el silicio es menos electronegativo que el carbono, los grupos metilo del TMS son relativamente ricos en densidad electrónica y sus protones están bien protegidos. Absorben a una intensidad del campo mayor que la mayoría de los hidrógenos enlazados al carbono y otros elementos, por lo que la mayoría de las señales de RMN aparecen a *campo bajo* (a la izquierda) de la señal del TMS. Los 12 protones en el TMS absorben exactamente al mismo campo magnético aplicado, dando una absorción intensa.

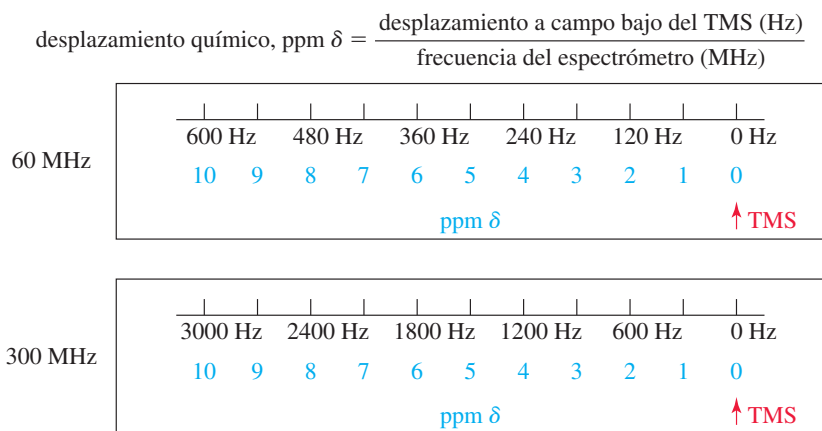
Se adiciona una cantidad pequeña de TMS a la muestra y el instrumento mide la diferencia de absorción en el campo magnético, de los protones de la muestra y los del TMS. Para cada tipo de protón en la muestra, la distancia a campo bajo del TMS es el desplazamiento químico de esos protones.

Los desplazamientos químicos se miden en *partes por millón* (ppm), una fracción adimensional del campo aplicado total. Por costumbre, la diferencia en el campo (desplazamiento químico) entre la señal de RMN de un protón y la del TMS no se mide en gauss, sino en unidades de frecuencia (hertzios o Hz). Recuerde que las unidades de frecuencia y las unidades del campo magnético siempre son proporcionales en la RMN, con $\nu = \gamma B_0 / 2\pi$. El eje horizontal del espectro de RMN se calibra en hertzios. Un desplazamiento químico en ppm puede calcularse dividiendo el desplazamiento medido en hertzios entre la frecuencia del espectrómetro medida en millones de hertzios (megahertz o MHz).

$$\text{desplazamiento químico (ppm)} = \frac{\text{desplazamiento a campo bajo del TMS (Hz)}}{\text{frecuencia total del espectrómetro (MHz)}}$$

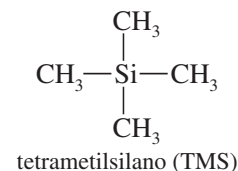
El desplazamiento químico (en ppm) de un protón dado es el mismo sin importar el campo y la frecuencia de operación del espectrómetro. El uso de una unidad de medición unidimensional de los desplazamientos químicos para localizar las absorciones estandariza los valores para todos los espectrómetros de RMN.

La escala más común de los desplazamientos químicos es la escala δ (delta), la cual usaremos (figura 13-8). La señal del tetrametilsilano (TMS) se *define* como 0.00 ppm en la escala δ .



13-5

Desplazamiento químico



Fotografía de un espectrómetro de RMN moderno de 300 MHz. El contenedor de metal a la derecha contiene el imán superconductor, enfriado por un baño de helio líquido dentro de un baño de nitrógeno líquido. La electrónica empleada para controlar el espectrómetro y calcular los espectros se encuentra a la izquierda y al fondo.

■ FIGURA 13-8

Uso de la escala δ con espectrómetros de 60 y 300 MHz. La absorción del TMS se define como 0, con la escala aumentando de derecha a izquierda (hacia el campo más bajo). Cada unidad δ es la diferencia de 1 ppm del TMS: de 60 Hz a 60 MHz y de 300 Hz a 300 MHz.

La mayoría de los protones absorben a campos menores al TMS, por lo que la escala δ aumenta hacia el campo bajo (hacia la izquierda del espectro). El espectro se calibra tanto en frecuencia como en ppm δ .

PROBLEMA RESUELTO 13-2

Un espectrómetro de 300 MHz registra un protón que absorbe a una frecuencia de 2130 Hz, campo bajo (desprotegido) respecto al TMS.

- Determine su desplazamiento químico y exprese este desplazamiento como una diferencia en campo magnético.
- Prediga este desplazamiento químico del protón a 60 MHz. En un espectrómetro de 60 MHz, ¿a qué diferencia del TMS, a campo bajo, absorbería este protón (en gauss y en hertzios)?

SOLUCIÓN

- El desplazamiento químico es la fracción

$$\frac{\text{desplazamiento a campo bajo (Hz)}}{\text{frecuencia del espectrómetro (MHz)}} = \frac{2130 \text{ Hz}}{300 \text{ MHz}} = 7.10 \text{ ppm}$$

El desplazamiento químico de este protón es δ 7.10. El desplazamiento del campo es

$$70,459 \text{ gauss} \times (7.10 \times 10^{-6}) = 0.500 \text{ gauss}$$

- El desplazamiento químico no cambia a 60 MHz: δ 7.10. El desplazamiento del campo es

$$14,092 \text{ gauss} \times (7.10 \times 10^{-6}) = 0.100 \text{ gauss}$$

El desplazamiento de la frecuencia es

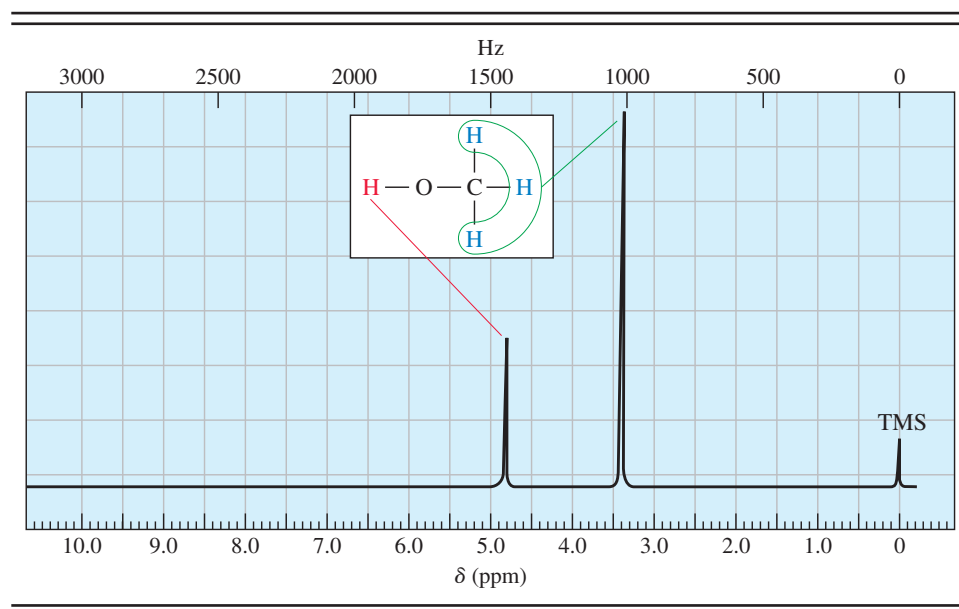
$$60.00 \text{ MHz} \times (7.10 \times 10^{-6}) = 426 \text{ Hz}$$

PROBLEMA 13-1

En un espectrómetro de 300 MHz, los protones del yodometano absorben a una posición de 650 Hz, a campo bajo respecto al TMS.

- ¿Cuál es el desplazamiento químico de estos protones?
- Determine la diferencia en el campo magnético requerido para la resonancia de los protones del yodometano en comparación con los protones del TMS.
- ¿Cuál es el desplazamiento químico de los protones del yodometano en un espectrómetro de 60 MHz?
- ¿Cuántos hertzios a campo bajo, con respecto al TMS, absorberían a 60 MHz?

El espectro de RMN de 300 MHz del metanol (figura 13-9) muestra las dos señales del metanol junto con la señal de referencia del TMS en δ 0.0. Los protones del metilo absorben a



■ FIGURA 13-9

Espectro de RMN de 300 MHz de los protones del metanol. Los protones del metilo absorben a δ 3.4, y el protón del hidroxilo absorbe δ 4.8.

TABLA 13-1

Variación del desplazamiento químico con la electronegatividad

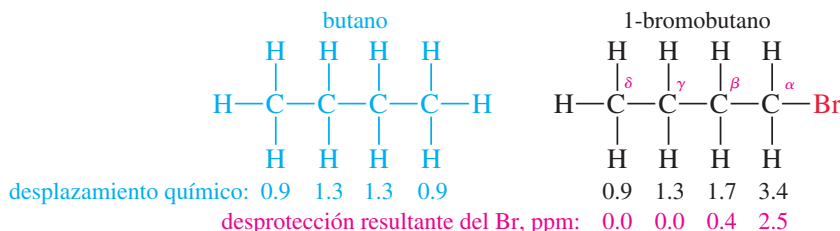
	X en CH ₃ —X				
	F	OH	Cl	Br	I
electronegatividad de X	4.0	3.4	3.2	3.0	2.7
desplazamiento químico del CH ₃ —X	δ 4.3	δ 3.4	δ 3.0	δ 2.7	δ 2.2

1025 Hz (0.241 gauss), a campo bajo respecto al TMS. Su desplazamiento químico es de 3.4 ppm, por lo que decimos que los protones del metilo absorben en δ 3.4. El protón del hidroxilo absorbe a un campo más bajo, a una posición de alrededor de 1450 Hz (0.340 gauss) del TMS. Su desplazamiento químico es δ 4.8

El protón del hidroxilo y los protones metilo en el metanol muestran los efectos de desprotección del átomo de oxígeno electronegativo. El desplazamiento químico de un grupo metilo en un alcano es de alrededor de δ 0.9. Por tanto, el oxígeno del metanol desprotege los protones del metilo en 2.5 ppm adicionales. Otros átomos electronegativos producen efectos de desprotección similares. La tabla 13-1 compara los desplazamientos químicos del metanol con los de los haluros de metilo. Observe que el desplazamiento químico de los protones del metilo depende de la electronegatividad del sustituyente, con los sustituyendo más electronegativos desprotegiendo más y dando desplazamientos químicos mayores.

El efecto de un grupo electronegativo sobre el desplazamiento químico también depende de su distancia con los protones. En el metanol, el protón del hidroxilo está separado del oxígeno por un enlace y su desplazamiento químico es de δ 4.8. Los protones del metilo están separados del oxígeno por dos enlaces, y su desplazamiento químico es de δ 3.4. En general, el efecto de un sustituyente atractor de densidad electrónica disminuye con el incremento de la distancia, y los efectos por lo regular son insignificantes en los protones que están separados del grupo electronegativo por cuatro o más enlaces.

Este efecto de disminución puede observarse comparando los desplazamientos químicos de todos los protones en el 1-bromobutano con los del butano. El efecto de desprotección de un sustituyente electronegativo disminuye con rapidez con la distancia. En el 1-bromobutano, los protones en el carbono α se desprotegen aproximadamente 2.5 ppm y los protones β se desprotegen aproximadamente 0.4 ppm. Los protones que están más distantes que los protones β se desprotegen en una cantidad insignificante.



Si está presente más de un grupo atractor de densidad electrónica, los efectos de desprotección son casi (aunque no del todo) aditivos. En los clorometanos (tabla 13-2), la adición del primer átomo de cloro ocasiona un desplazamiento a δ 3.0, el segundo cloro desplaza más la absorción a δ 5.3 y el tercer cloro mueve el desplazamiento químico a δ 7.2 para el cloroformo. La *diferencia* en el desplazamiento químico es de alrededor de 2 a 3 ppm cada vez que se adiciona otro átomo de cloro, pero cada cloro adicional desplaza la señal un poco menos que el anterior.

13-5B Valores característicos de los desplazamientos químicos

Dado que el desplazamiento químico de un protón está determinado por su entorno, podemos construir una tabla de los desplazamientos químicos aproximados para muchos tipos de compuestos. Comencemos con una tabla corta de los desplazamientos químicos representativos (tabla 13-3) y considere las razones para algunos de los valores más interesantes e inusuales. En el apéndice 1 aparece una tabla más completa de los desplazamientos químicos.

TABLA 13-2

Desplazamientos químicos de los clorometanos

Compuestos	Desplazamiento químico	Diferencia
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	δ 0.2	
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$	δ 3.0	2.8 ppm
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$	δ 5.3	2.3 ppm
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	δ 7.2	1.9 ppm

Nota: cada átomo de cloro adicionado cambia el desplazamiento químico de los protones del metilo restantes en 2 a 3 ppm. Estos cambios son casi aditivos.

TABLA 13-3

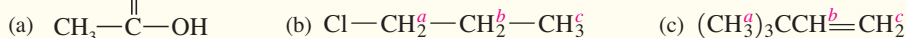
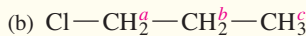
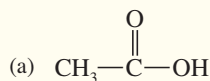
Valores comunes de los desplazamientos químicos

Tipo de protón	δ aproximado	Tipo de protón	δ aproximado
alcano ($-\text{CH}_3$) metilo	0.9	>C=C< alfílico	1.7
alcano ($-\text{CH}_2-$) metileno	1.3	$\text{Ph}-\text{H}$ aromático	7.2
alcano ($-\text{CH}-$) metino	1.4	$\text{Ph}-\text{CH}_3$ bencílico	2.3
$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$ metil cetona	2.1	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$ aldehído	9–10
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ acetilénico	2.5	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH}$ ácido	10–12
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{X}$ (X = halógeno, O)	3–4	$\text{R}-\text{OH}$ alcohol	variable, alrededor de 2–5
>C=C< vinílico	5–6	$\text{Ar}-\text{OH}$ fenol	variable, alrededor de 4–7
		$\text{R}-\text{NH}_2$ amina	variable, alrededor de 1.5–4

Nota: estos valores son aproximados, todos los desplazamientos químicos son afectados por los sustituyentes vecinos. Los números dados aquí asumen que los grupos alquilo son los únicos sustituyentes presentes. En el apéndice 1 aparece una tabla más completa de los desplazamientos químicos.

PROBLEMA RESUELTO 13-3

Usando la tabla 13-3, prediga los desplazamientos químicos de los protones en los siguientes compuestos.



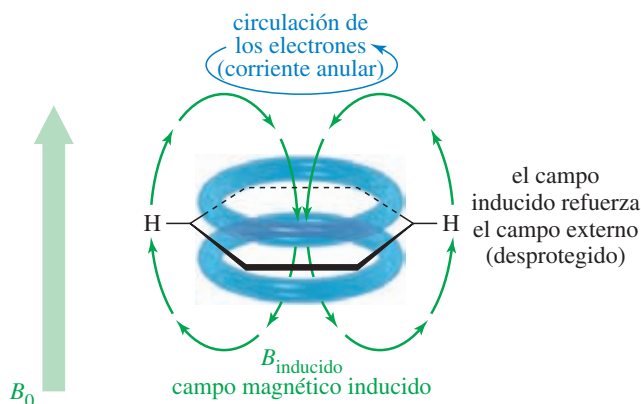
SOLUCIÓN

- El grupo metilo en el ácido acético está al lado de un grupo carbonilo; la tabla 13-3 predice un desplazamiento químico de alrededor de δ 2.1. (El valor experimental es de δ 2.10). El protón ácido ($-\text{COOH}$) debe absorber entre δ 10 y δ 12. (El valor experimental es de δ 11.4, variable).
- Los protones *a* están en el átomo de carbono que tiene el cloro, y absorben entre δ 3 y δ 4 (experimental: δ 3.7). Los protones *b* están en el carbono enlazado a dos átomos de carbono, y se predice que absorberán alrededor de δ 1.7, como los protones β en el 1-bromobutano (experimental: δ 1.8). Los protones metilo *c* casi no serán afectados, absorbiendo alrededor de δ 0.9 ppm (experimental: δ 1.0).
- Se espera que los protones del metilo *a* absorban alrededor de δ 0.9 ppm (experimental: δ 1.0). Se espera que los protones vinílicos *b* y *c* absorban entre δ 5 y δ 6 (experimental: δ 5.8 para *b* y δ 4.9 para *c*).

Consejo para resolver problemas

La tabla 13-3 proporciona los números pero no la comprensión y la práctica necesarios para resolver la mayoría de los problemas de RMN. Aprenda el material en esta tabla, después resuelva los problemas hasta que se sienta con confianza.

Protones vinílicos y aromáticos La tabla 13-3 muestra que los enlaces dobles y los anillos aromáticos producen efectos de desprotección grandes sobre sus protones vinílicos y aromáticos. Estos efectos de desprotección resultan del mismo tipo de circulación de electrones que por lo regular protegen los núcleos del campo magnético. En el benceno y sus derivados, el anillo aromático de los electrones del enlace π actúa como un conductor y el campo magnético externo induce una *corriente anular* (figura 13-10). En el centro del anillo, el campo inducido actúa opuesto al campo externo. Sin embargo, estas líneas del campo inducido se curvan alrededor, y en el borde del anillo el campo inducido se *adiciona al* campo externo. Como resultado, los protones aromáticos están en realidad *desprotegidos*, lo que resulta en una absorción a valores bajos del campo magnético aplicado. El benceno absorbe en δ 7.2, y la mayoría de los protones aromáticos absorben en el intervalo de δ 7 a δ 8.

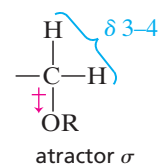


■ FIGURA 13-10

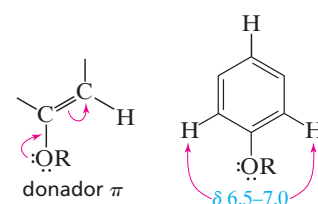
Corriente anular aromática. El campo magnético inducido de los electrones aromáticos circulantes se opone al campo magnético aplicado a lo largo del eje del anillo. Los hidrógenos aromáticos están en el ecuador del anillo, donde las líneas del campo inducido se curvan alrededor y refuerzan el campo aplicado.

Consejo para resolver problemas

Los átomos de oxígeno son atractores σ y donadores π de la densidad electrónica. Desprotegen los protones en el átomo de carbono adyacente a δ 3- δ 4.



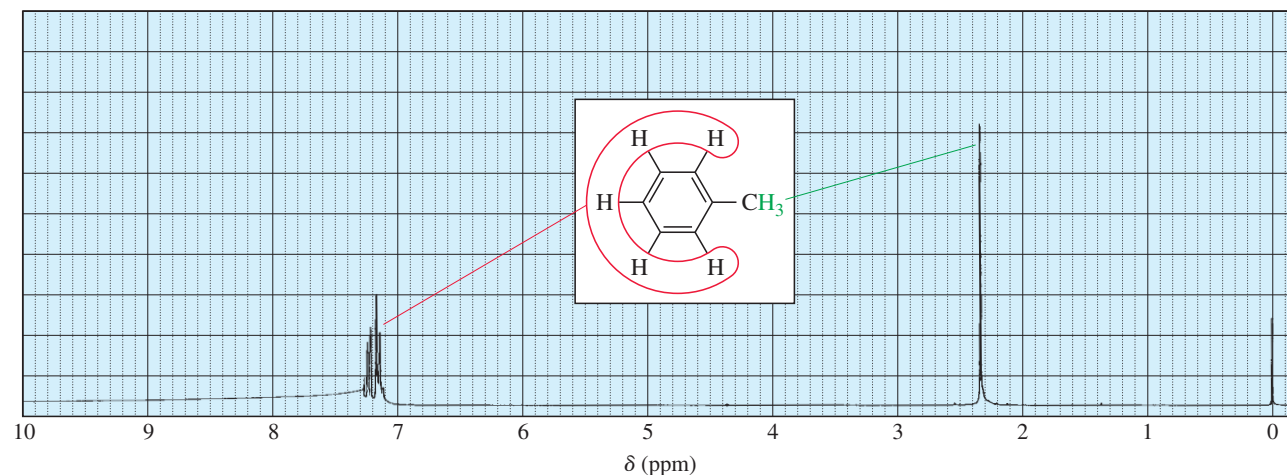
Sin embargo, cuando se unen anillos aromáticos, los grupos $\text{O}-\text{H}$ y $\text{O}-\text{R}$ donan la densidad electrónica en el sistema π del anillo. Los protones que están en *orto* o *para* al oxígeno absorben a *campo más alto* de lo usual para el benceno, δ 7.2 (con frecuencia alrededor de δ 6.8).



La molécula de benceno no siempre se alinea en la posición mostrada en la figura 13-10. Debido a que el benceno se está moviendo constantemente en la disolución, el desplazamiento químico observado para sus protones es un promedio de todas las orientaciones posibles. Si pudiéramos mantener una molécula de benceno en la posición mostrada en la figura 13-10, sus protones absorberían a un campo incluso menor a δ 7.2. Otras orientaciones, como la del anillo de benceno en el borde al campo magnético, estarían menos desprotegidas y absorberían a un campo mayor. Es el *promedio* de todas estas orientaciones lo que se observa en la resonancia en δ 7.2.

La figura 13-11 muestra el espectro de RMN del tolueno (metilbenceno). Los protones aromáticos absorben alrededor de δ 7.2. Los protones metilo se desprotegen en una cantidad menor, absorbiendo en δ 2.3.

Los electrones π de un alqueno desprotegen los protones vinílicos de la misma manera que los electrones de un anillo aromático desprotegen los protones aromáticos. Sin embargo, el efecto no es tan grande en el alqueno debido a que no hay un fenómeno de deslocalización electrónica tan efectivo como en el anillo del benceno. De nuevo, el movimiento de los electrones π genera un campo magnético inducido que se opone al campo aplicado en medio del enlace doble. Sin embargo, los protones vinílicos están en la periferia de este campo donde el campo inducido se flexiona alrededor y refuerza el campo externo (figura 13-12). Como resultado de este efecto de desprotección, la mayoría de los protones vinílicos absorben en el intervalo de δ 5 a δ 6.

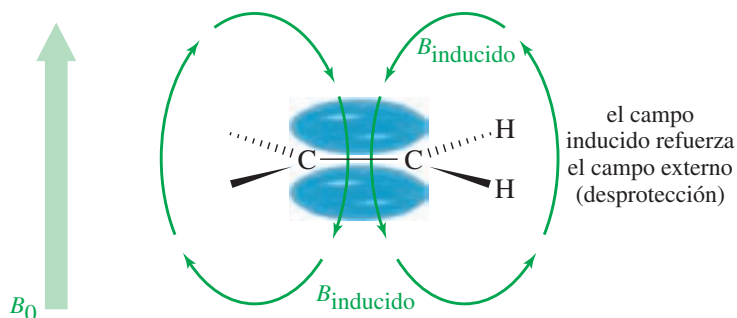


■ FIGURA 13-11

Espectro de RMN de 300 MHz de los protones del tolueno. Los protones aromáticos absorben a desplazamientos químicos cercanos a δ 7.2 y los protones metilo absorben en δ 2.3

FIGURA 13-12

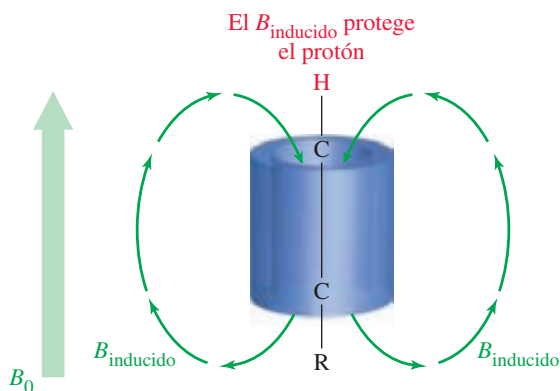
Desprotección por un enlace pi. Los protones vinílicos están posicionados en la periferia del campo magnético inducido de los electrones pi. En esta posición, son desprotegidos por el campo magnético inducido.



Hidrógenos acetilénicos Dado que el enlace pi de un alqueno desprotege los protones vinílicos podríamos esperar que un hidrógeno acetilénico ($\text{—C}\equiv\text{C—H}$) sea desprotegido aun más por los dos enlaces pi del enlace triple. En realidad es lo opuesto: Los hidrógenos acetilénicos absorben alrededor de δ 2.5, en comparación con δ 5 a δ 6 para los protones vinílicos. La figura 13-13 muestra que el enlace triple tiene un cilindro de densidad electrónica que rodea el enlace sigma. A medida que la molécula se mueve en la disolución, en algunas orientaciones este cilindro de electrones puede circular para producir un campo magnético inducido. El protón acetilénico se encuentra a lo largo del *eje* de este campo inducido, el cual es una región protegida. Cuando esta orientación protegida se promedia con todas las demás orientaciones posibles (en su mayoría desprotegidas), el resultado es una resonancia alrededor de δ 2.5.

FIGURA 13-13

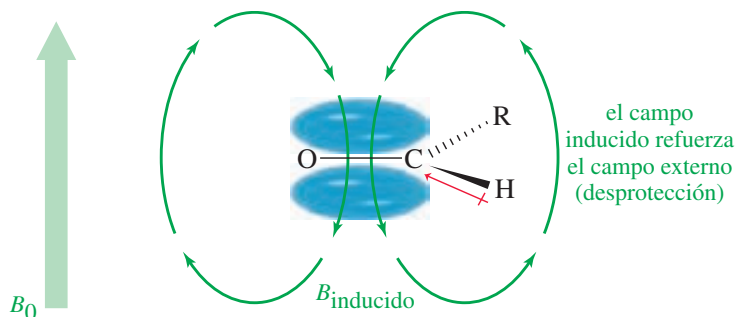
Protección parcial por un enlace triple. Cuando el enlace triple acetilénico se alinea con el campo magnético, el cilindro de electrones circula para crear un campo magnético inducido. El protón acetilénico se encuentra a lo largo del eje de este campo, el cual se opone al campo externo.



Protones de aldehídos Los protones de aldehídos (—CHO) absorben a campos aun más bajos que los protones vinílicos y los protones aromáticos: entre δ 9 y δ 10. La figura 13-14 muestra que el protón de aldehído está desprotegido por la circulación de los electrones en el enlace doble y por el efecto atractor de densidad electrónica inductivo del átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

FIGURA 13-14

Desprotección del protón de aldehído. Como un protón vinílico, el protón de aldehído se desprotege por la circulación de los electrones en el enlace pi. También es desprotegido por el efecto atractor de densidad electrónica del grupo carbonilo (C=O) lo que da una resonancia entre δ 9 y δ 10.

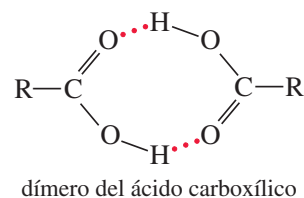


Protones de los enlaces por puente de hidrógeno Los desplazamientos químicos de los protones del O—H en los alcoholes y los protones del N—H en las aminas dependen de la concentración. En las disoluciones concentradas, estos protones están desprotegidos por el enlace por puente de hidrógeno y absorben a un campo relativamente bajo: de alrededor de δ 3.5 para el N—H de una amina y de alrededor de δ 4.5 para el O—H de un alcohol. Cuando el alcohol o la amina se diluyen con un disolvente que no pueda formar enlaces por puente de hidrógeno como el CCl_4 , el enlace por puente de hidrógeno se vuelve menos importante. En las disoluciones diluidas, estas señales se observan alrededor de δ 2.

El enlace por puente de hidrógeno y el intercambio de protones que lo acompaña pueden contribuir a una ampliación de la señal del protón de un O—H o de un N—H. Aparece una señal ancha debido al intercambio de protones de una molécula a otra durante la resonancia de la RMN (vea la sección 13-12). Los protones pasan a través de una variedad de entornos durante este intercambio, absorbiendo en un intervalo más amplio de frecuencias e intensidades del campo.

Protones de ácidos carboxílicos Debido a que los protones de los ácidos carboxílicos están enlazados a un oxígeno al lado de un grupo carbonilo, tienen un carácter positivo considerable. Están desprotegidos en gran medida y absorben a desplazamientos químicos mayores a δ 10. Los ácidos carboxílicos con frecuencia existen como dímeros enlazados por puente de hidrógeno (mostrado a la derecha), con una rapidez moderada de intercambio de protones que amplían la absorción del protón del ácido.

En la figura 13-15 se muestra el espectro de RMN de protón del ácido acético. Como esperamos, el grupo metilo al lado del grupo carbonilo absorbe a un desplazamiento químico de δ 2.1. La señal del protón de ácido aparece a un desplazamiento químico que no se escanea en el intervalo usual del espectro de RMN. Se observa en una segunda traza a 2.0 ppm fuera de escala, lo que significa que esta traza corresponde a frecuencias con desplazamientos químicos 2.0 ppm *mayores* que los mostrados en la traza. El protón de ácido aparece alrededor de δ 11.8: la suma de δ 9.8 leída a partir de la traza, más el ajuste de δ 2.0.



PROBLEMA 13-2

Prediga los desplazamientos químicos de los protones en los siguientes compuestos.

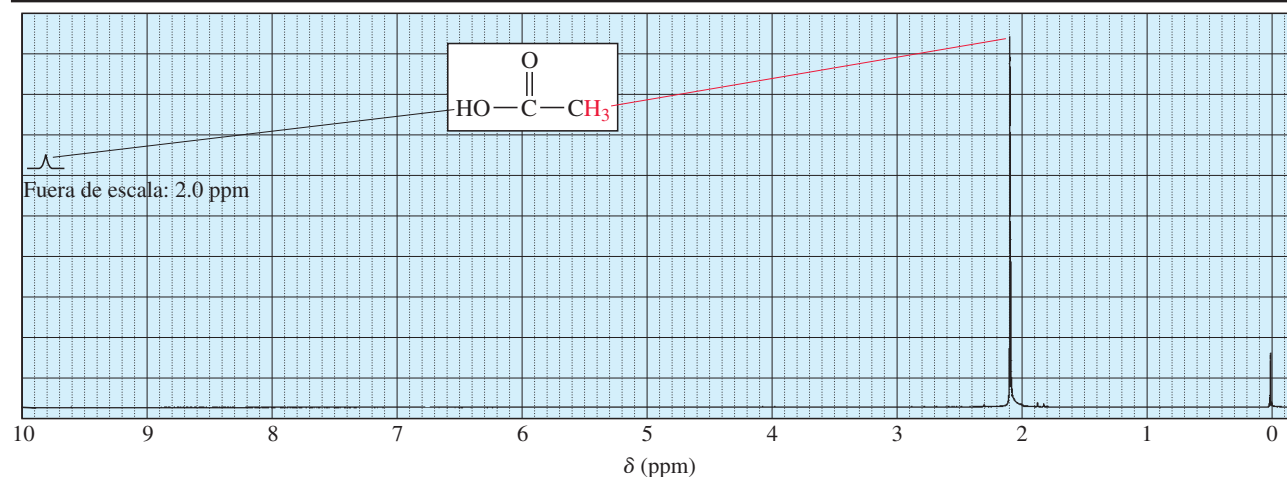
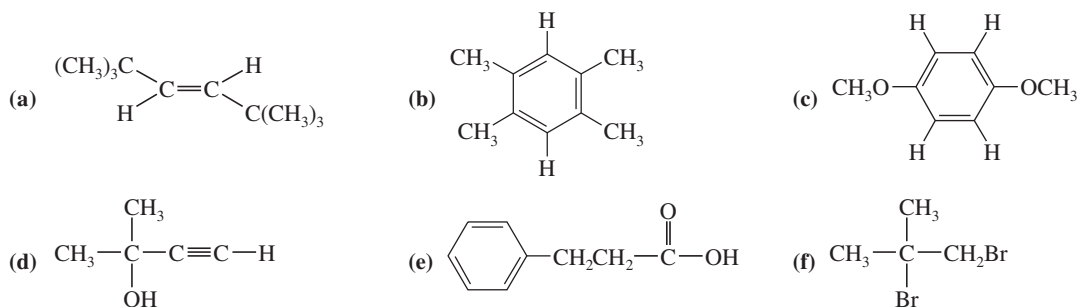


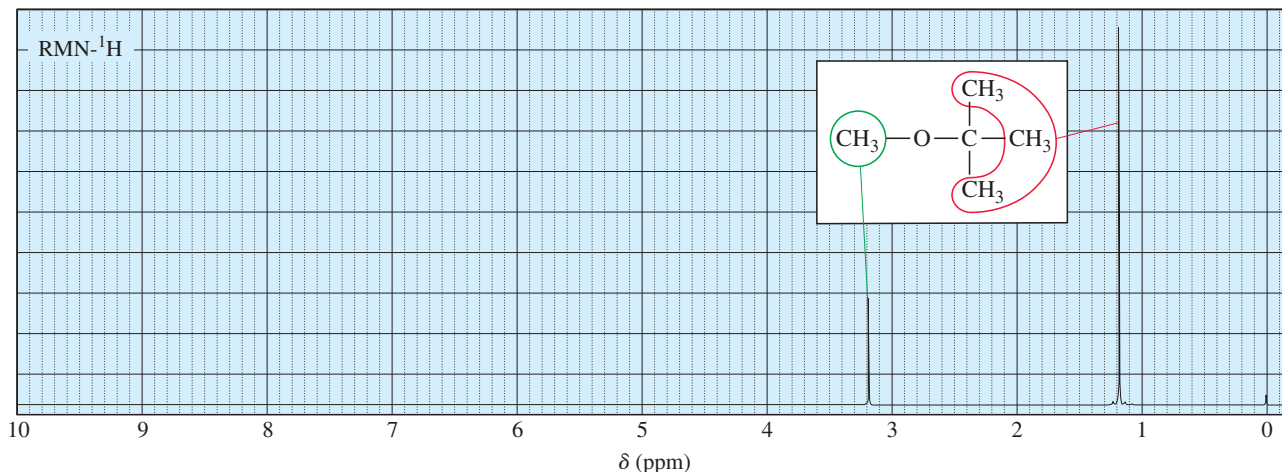
FIGURA 13-15

Espectro de RMN de protón del ácido acético. Los protones del metilo del ácido acético son desprotegidos aproximadamente δ 2.1 por el grupo carbonilo adyacente. El protón ácido aparece en δ 11.8, mostrado en una traza fuera de escala.

Número de señales

13-6

En general, el número de señales de RMN corresponde al número de tipos distintos de protones presentes en la molécula. Por ejemplo, el éter metil *ter*-butilico tiene dos tipos de protones (figura 13-16). Los tres protones del metoxilo son químicamente idénticos y dan origen a una sola absorción en δ 3.2. Los protones *ter*-butilo son químicamente distintos de los protones del metoxilo, absorbiendo en δ 1.2

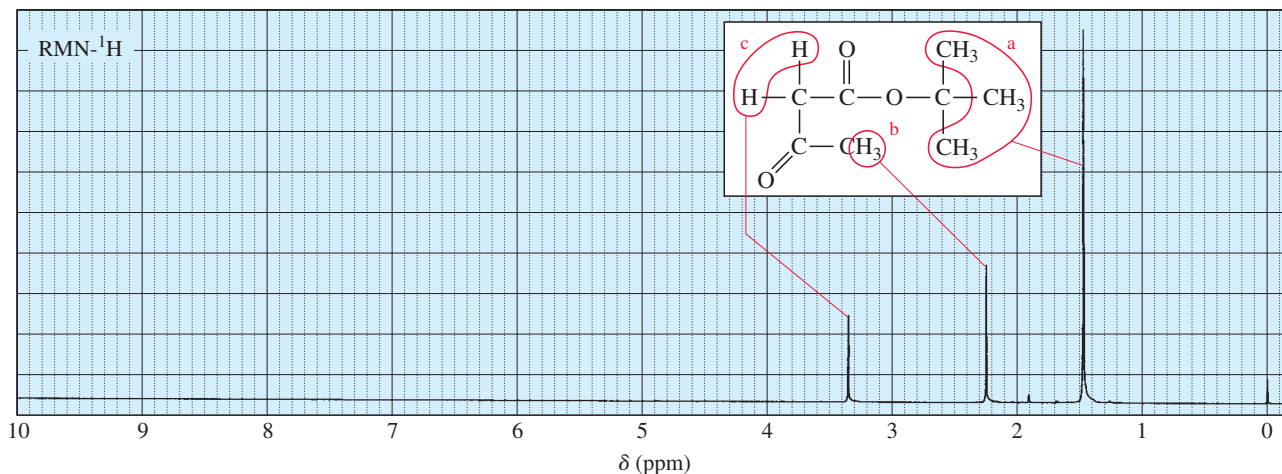


■ FIGURA 13-16

El éter metil *ter*-butilico tiene dos tipos de protones, lo que da dos señales de RMN.

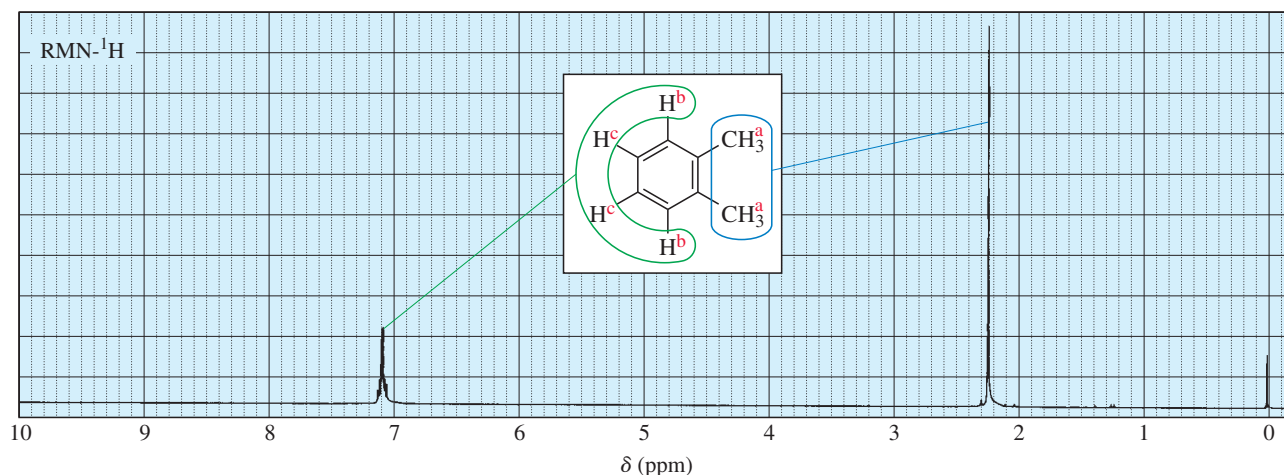
Los protones en entornos químicos idénticos con la misma desprotección tienen el mismo desplazamiento químico. Se dice que tales protones son **químicamente equivalentes**. Esto es a lo que se refiere cuando empleamos el término *equivalente* en la explicación de la espectroscopia de RMN. En el éter metil *ter*-butilico, los tres protones del metoxilo son químicamente equivalentes y los nueve protones *ter*-butilo son químicamente equivalentes.

El espectro del acetoacetato de *ter*-butilo (figura 13-17) muestra tres tipos de protones: los protones *ter*-butilo (*a*), con un desplazamiento químico de δ 1.5; los protones metilo (*b*), desprotegidos por un grupo carbonilo adyacente, con desplazamiento químico de δ 2.25; y los protones metileno (*c*), desprotegidos por dos grupos carbonilo adyacentes, en δ 3.35.



■ FIGURA 13-17

El acetoacetato de *ter*-butilo tiene tres tipos de protones, lo que da tres señales en el espectro de RMN.



■ FIGURA 13-18

Espectro de RMN de protón de *o*-xileno. Hay tres tipos de protones en el *o*-xileno, pero sólo se observan dos absorciones en el espectro. Los protones aromáticos H^b y H^c son experimentalmente equivalentes, lo que produce una señal amplia en δ 7.1.

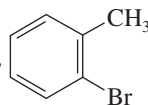
En algunos casos, puede haber menos señales en el espectro de RMN que los distintos tipos de protones que hay en la molécula. Por ejemplo, la figura 13-18 muestra la estructura y el espectro del *o*-xileno (1,2-dimetilbenceno). Hay tres tipos distintos de protones, etiquetados *a* para los dos grupos metilo equivalentes, *b* para los protones adyacentes a los grupos metilo, y *c* para los protones más alejados de los grupos metilo. Sin embargo, el espectro sólo muestra dos tipos de señales.

La señal a campo alto en δ 2.3 corresponde a los seis protones metilo, H^a . La absorción en δ 7.2 corresponde a los cuatro protones aromáticos, H^b y H^c . Aunque los dos tipos de protones aromáticos son distintos, los grupos metilo no influyen en gran medida en la densidad electrónica del anillo o en la cantidad de protección inducida por cualquiera de los sustituyentes en el anillo. Los protones aromáticos producen dos señales, pero estas señales tienen casi el mismo desplazamiento químico. Los protones que no son químicamente equivalentes pero que absorben en el mismo desplazamiento químico se dice que son **experimentalmente equivalentes**.

PROBLEMA 13-3

Determine el número de tipos distintos de protones en cada compuesto.

- (a) 1-cloropropano (b) 2-cloropropano
(c) 2,2-dimetilbutano (d) 2,3-dimetilbutano
(e) 1-bromo-4-metilbenceno (f) 1-bromo-2-metilbenceno,

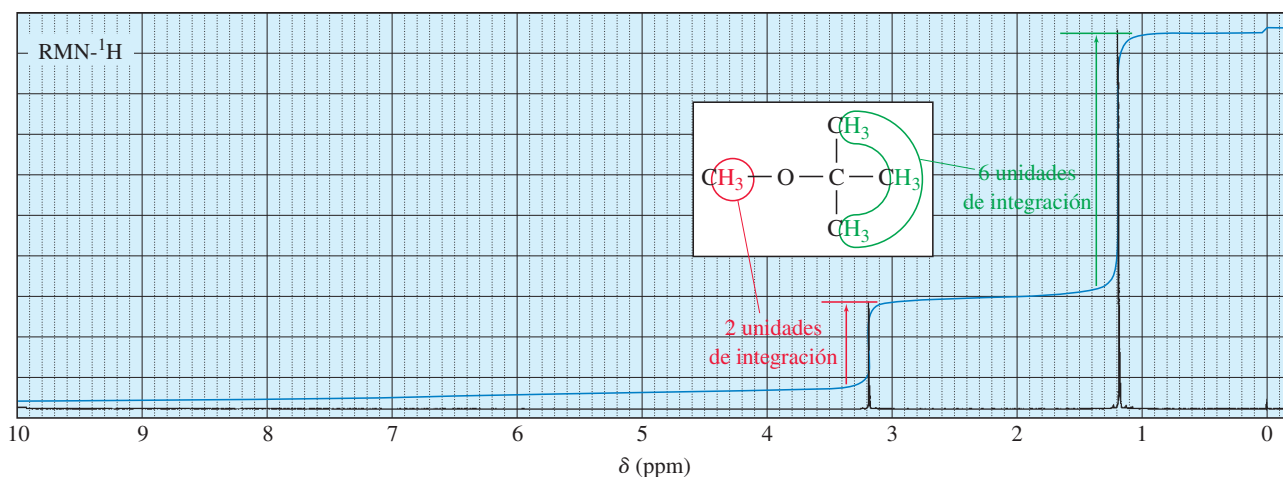


PROBLEMA 13-4

En la figura 13-11 se mostró el espectro de RMN del tolueno (metilbenceno).

- (a) ¿Cuántos tipos distintos de protones hay en el tolueno?
(b) Explique por qué la región aromática alrededor de δ 7.2 es amplia, con más de una absorción pronunciada.

El área bajo una señal es proporcional al número de hidrógenos que contribuyen a esa señal. Por ejemplo, en el espectro del éter metil *ter*-butilico (figura 13-19), la absorción de los protones *ter*-butilo es mayor y más intensa que la de los protones metoxilo debido a que hay tres veces más protones *ter*-butilo que protones metoxilo. No podemos simplemente comparar las alturas de las señales; sin embargo, el *área* bajo la señal es proporcional al número de protones.



■ FIGURA 13-19

Espectro de RMN integrado para los protones del éter metil *ter*-butilico. Al ir sobre una señal, el trazo integrador (azul) se eleva por una cantidad que es proporcional al área bajo la señal.

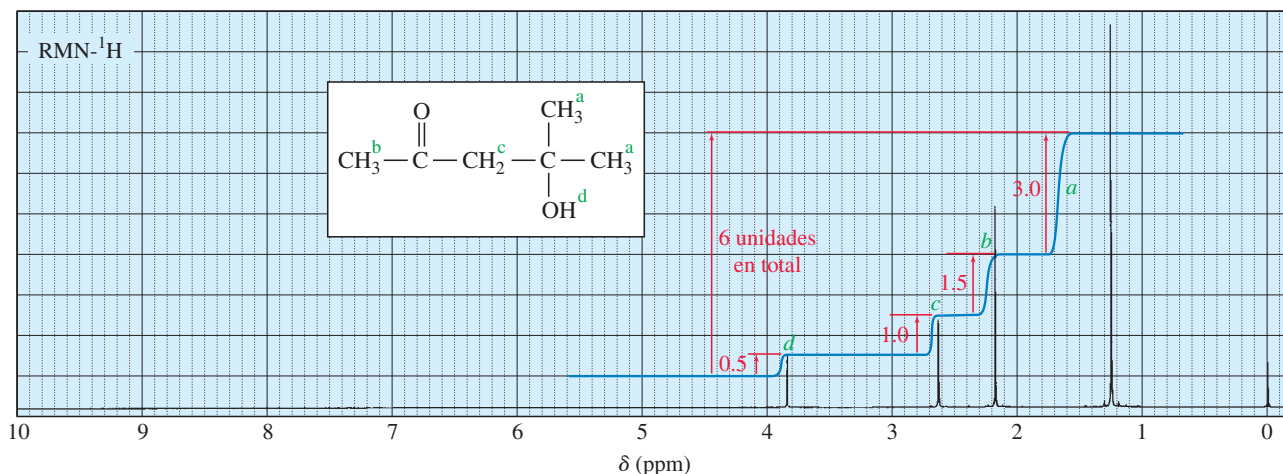
Consejo para resolver problemas

1. Si se le dificulta contar las unidades de integración fraccionales, use una regla para medir las integrales en milímetros.
2. No conoce el número total de hidrógenos, por lo que trate de establecer la integral más pequeña igual a un hidrógeno y las demás de manera proporcional. Si algunas de las demás integrales no son números enteros de hidrógenos, entonces establezca la más pequeña igual a 2 o 3 como se requiera. Por ejemplo 1:1.3:2 se volvería 3:4:6 y buscaría un compuesto con esta razón o 6:8:12 o 9:12:18, etcétera.

Los espectrómetros de RMN tienen **integradores** que calculan las áreas relativas de las señales. El integrador dibuja un segundo trazo (el trazo integrador) que se origina cuando va sobre una señal. La cantidad a la que se eleva el trazo integrador es proporcional al área de esa señal. Puede medir estas integrales usando una regla milimétrica o puede contar los espacios si el espectro se imprime en papel rayado. Los instrumentos digitales más nuevos también imprimen un número que representa el área de cada señal. Estos números corresponden a las alturas de las elevaciones en el trazo integrador.

Ni el trazo integrador (mostrado en azul en la figura 13-19) ni una integral digital pueden indicar de manera específica que el éter metil *ter*-butilico tiene tres hidrógenos de metilo y nueve hidrógenos de *ter*-butilo. Cada uno simplemente muestra que hay alrededor de tres veces más hidrógenos representados por la señal en 1.2 que los representados por la señal en δ 3.2. Debemos interpretar qué significa la razón 3:1 en términos de la estructura.

La figura 13-20 muestra el espectro integrado de un compuesto con fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$. Debido a que conocemos la fórmula molecular, podemos usar el trazo integrador para determinar de manera exacta cuántos protones son responsables para cada señal. El integrador



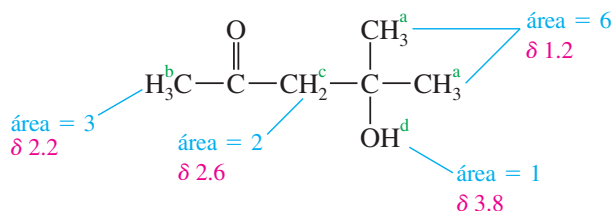
■ FIGURA 13-20

Espectro de RMN de protón para un compuesto de fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$.

se ha movido un total de 6 unidades verticalmente al integrar los 12 protones en la molécula. Cada protón está representado por

$$\frac{6 \text{ unidades}}{12 \text{ hidrógenos}} = \text{alrededor de } 0.5 \text{ unidades por hidrógeno}$$

La señal en δ 3.8 tiene una integral de 0.5 unidades, por lo que debe representar un protón. En δ 2.6, el integrador se mueve 1 unidad, que corresponde a dos protones. La señal en δ 2.2 tiene una integral de 1.5 unidades, para tres protones; y la señal en δ 1.2 (3 unidades) corresponde a seis protones. Considerando los desplazamientos químicos esperados junto con la información provista por el integrador, no hay duda cuáles protones son responsables de cuáles señales en el espectro.

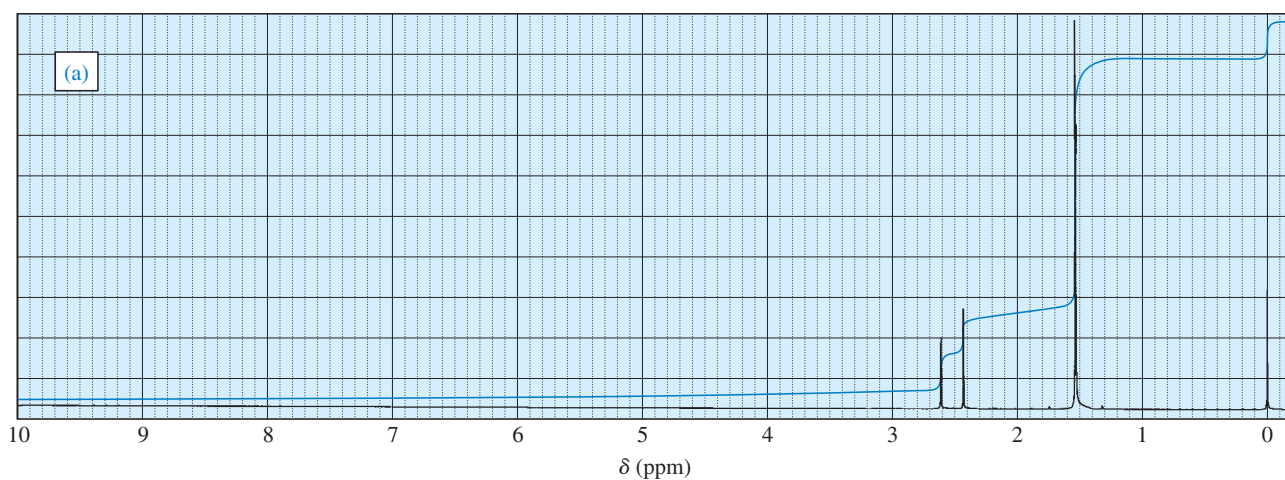
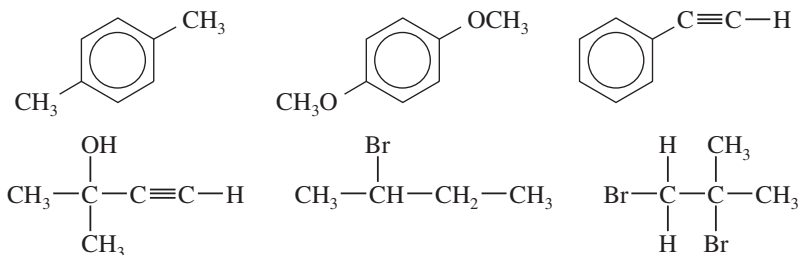


PROBLEMA 13-5

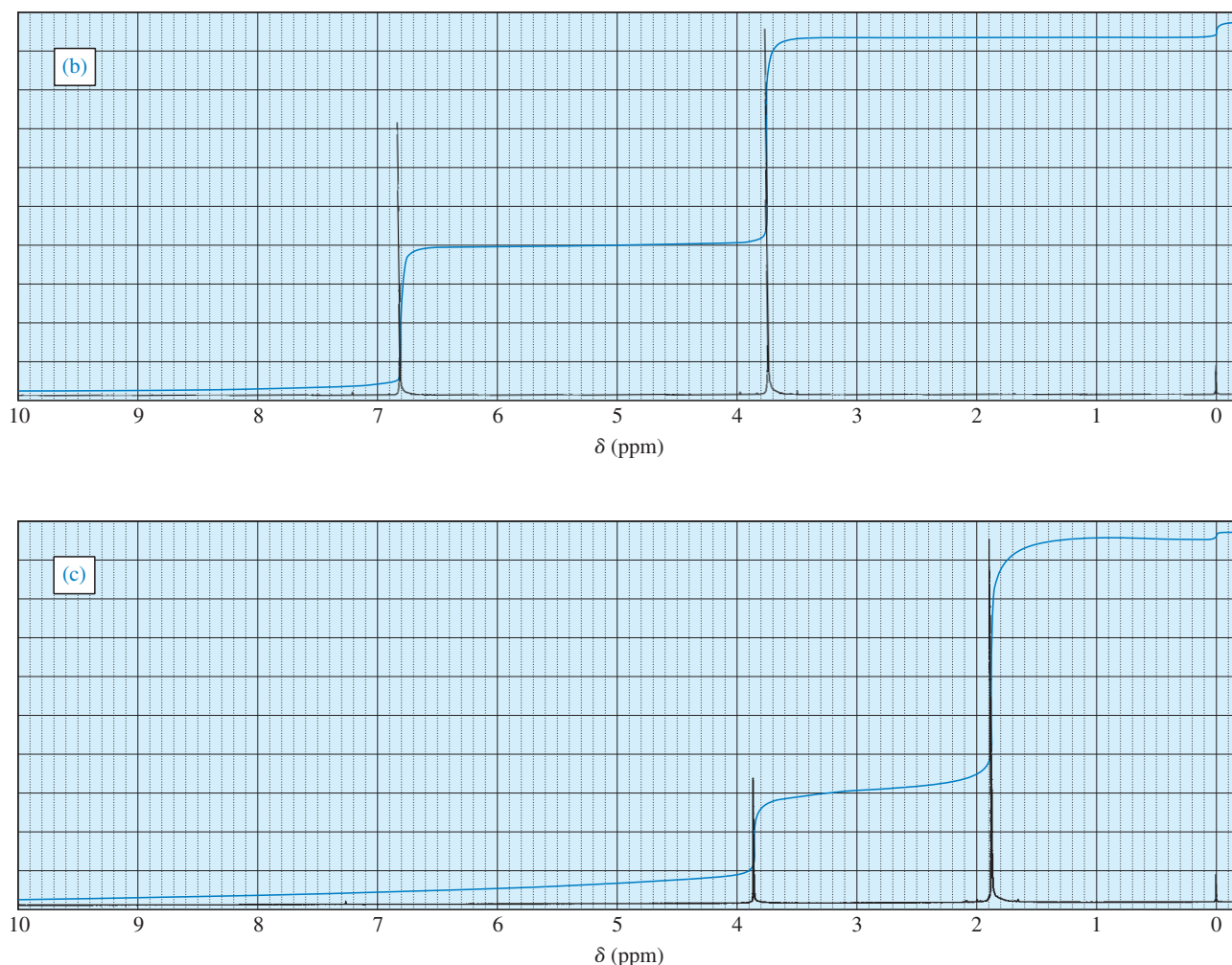
Dibuje el trazo integrador esperado para el espectro de RMN del acetoacetato de *ter*-butilo, mostrado en la figura 13-17.

PROBLEMA 13-6

Determine las proporciones de las áreas de las señales en los siguientes espectros. Después use esta información, junto con los desplazamientos químicos, para relacionar los compuestos con sus espectros. Asigne las señales en cada espectro a los protones que se representan en la estructura molecular. Estructuras posibles:



(Continúa)



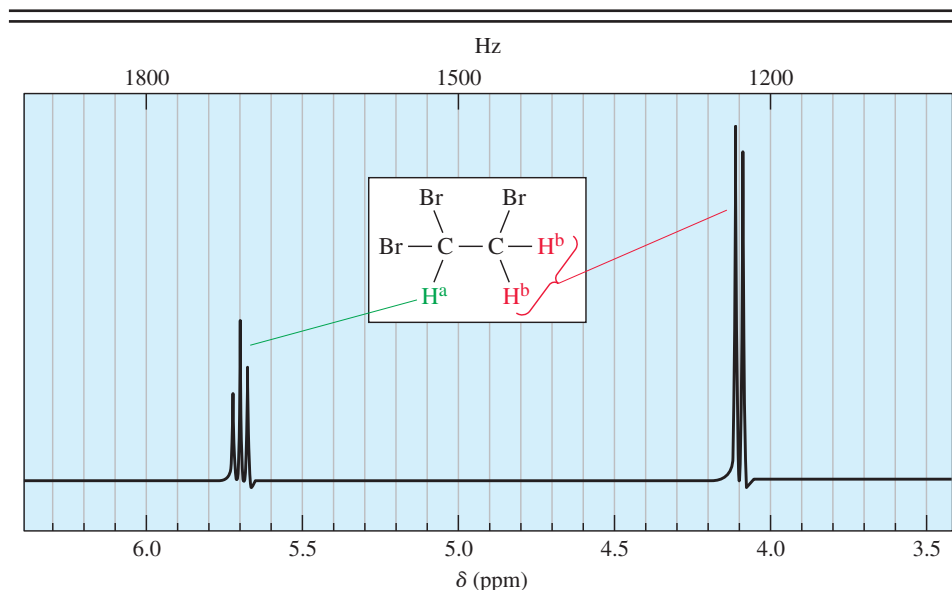
13-8 13-8A Teoría del desdoblamiento espín-espín

Desdoblamiento espín-espín

Un protón en el espectrómetro de RMN se somete al campo magnético externo y al campo inducido de los electrones que protegen. Si hay otros protones cercanos, sus pequeños campos magnéticos también afectan las frecuencias de absorción de los protones que estamos observando. Considere el espectro del 1,1,2-tribromoetano (figura 13-21). Como se espera, hay dos señales con áreas en la proporción de 1:2. La señal más pequeña (H^a) aparece en $\delta 5.7$, desplazada a campo bajo por los dos átomos de bromo adyacentes. La señal más grande (H^b) aparece en $\delta 4.1$. Estas señales no aparecen como señales sencillas sino como un triplete (señal con tres picos) y un doblete (señal con dos picos), respectivamente. Esta separación de señales en multipletes, llamada **desdoblamiento espín-espín**, resulta cuando dos tipos distintos de protones están lo suficientemente cercanos que sus campos magnéticos influyen entre sí. Se dice que tales protones están **acoplados de manera magnética**.

El desdoblamiento espín-espín puede explicarse considerando los espines individuales de los protones acoplados de manera magnética. Asuma que nuestro espectrómetro está escaneando la señal para los protones H^b del 1,1,2-tribromoetano en $\delta 4.1$ (figura 13-22). Estos protones están bajo la influencia del pequeño campo magnético del protón adyacente, H^a . La orientación de H^a no es la misma para cada molécula en la muestra. En algunas moléculas, H^a se alinea con el campo magnético externo y en otras, se alinea contra el campo.

Cuando H^a se alinea con el campo, los protones H^b experimentan un campo total un poco más intenso. Están en efecto desprotegidos y absorben a campo más bajo. Cuando el momento



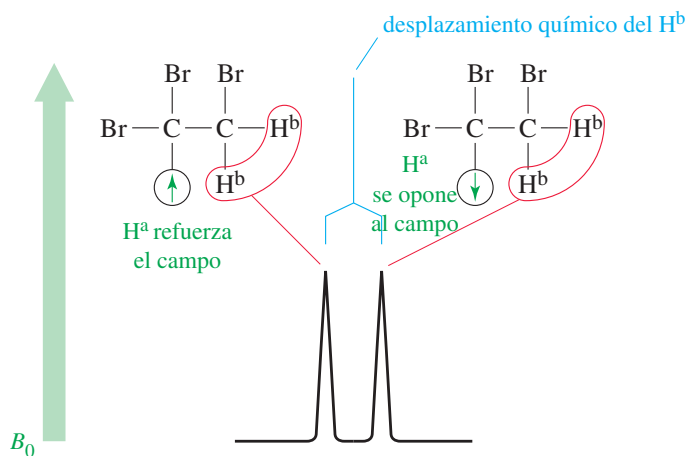
■ FIGURA 13-21

El espectro de RMN de protón del 1,1,2-tribromoetano muestra un triplete de área 1 en δ 5.7 (—CHBr_2) y un doblete de área 2 en δ 4.1 ($\text{—CH}_2\text{Br}$).

magnético del protón H^a se alinea contra el campo externo, los protones H^b se protegen y absorben a campo más alto. Hay dos tipos de absorciones del doblete observado para los protones H^b . Casi la mitad de las moléculas tienen a los H^a alineados con el campo y casi la otra mitad contra el campo, por lo que las dos absorciones del doblete son casi iguales en área.

El desdoblamiento espín-espín es una propiedad recíproca. Es decir, si un protón se acopla con otro, el segundo protón debe acoplarse con el primero.

El protón a en la figura 13-21 aparece como un triplete (en δ 5.7) debido a que hay cuatro permutaciones de los dos espines de los protones H^b , con dos de ellas dando el mismo campo magnético (figura 13-23). Cuando ambos espines del H^b se alinean con el campo aplicado, el protón a está desprotegido; cuando ambos espines del H^b se alinean contra el campo, el protón a está protegido, y cuando los dos espines del H^b son opuestos entre sí (dos permutaciones posibles), se cancelan entre sí. Resultan tres señales, con la señal intermedia el doble de grande que las otras debido a que corresponde a dos permutaciones posibles de los espines.

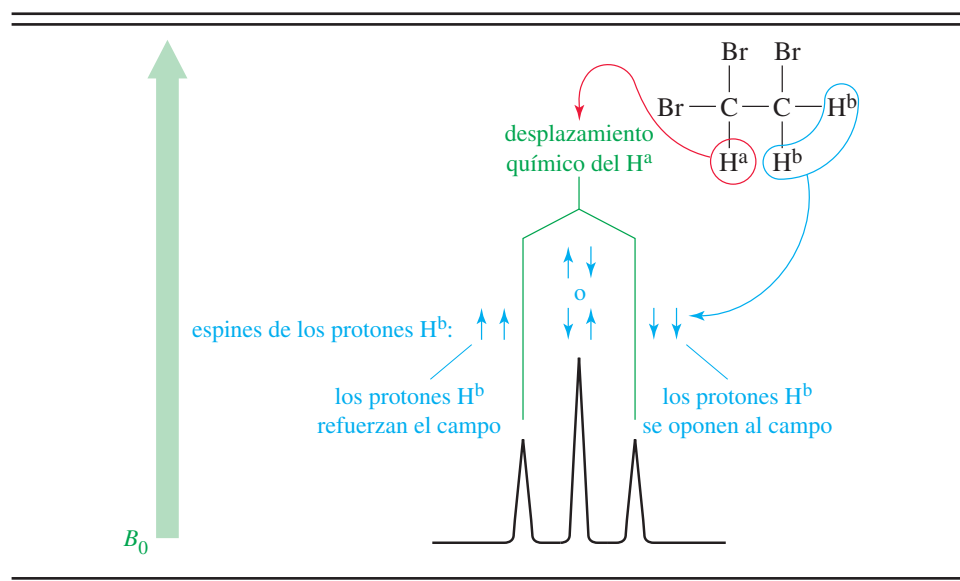


■ FIGURA 13-22

Acoplamiento del grupo $\text{—CH}_2\text{Br}$ en el 1,1,2-tribromoetano. Cuando el protón H^a cercano se alinea con el campo magnético externo, desprotege a H^b ; cuando H^a se alinea contra el campo, protege a H^b .

■ FIGURA 13-23

Acoplamiento del grupo —CHBr_2 en el 1,1,2-tribromoetano. La absorción del H^a es afectada por las tres combinaciones de los espines del H^b . Cuando los espines del H^b refuerzan el campo externo, la absorción de H^a ocurre a campo menor. Cuando los espines del H^b se oponen al campo externo, la absorción de H^a ocurre a campo mayor. Dos permutaciones, donde los espines de los protones H^b se cancelan entre sí, permiten que H^a absorba en su posición “normal”. Las razones de las áreas de las señales son 1:2:1.



Los dos protones H^b no se acoplan entre sí debido a que son químicamente equivalentes y absorben en el mismo desplazamiento químico. Los protones que absorben en el mismo desplazamiento químico no pueden acoplarse entre sí debido a que están en resonancia en la misma combinación de frecuencia e intensidad del campo.

13-8B La regla $N + 1$

El análisis anterior para el acoplamiento del 1,1,2-tribromoetano puede extenderse a sistemas más complicados. En general, la multiplicidad (número de picos) de una señal de RMN está dada por la **regla de $N + 1$** :

Regla de $N + 1$: si un protón está acoplado con N protones vecinos equivalentes, su señal se desdobra en $N + 1$ picos:

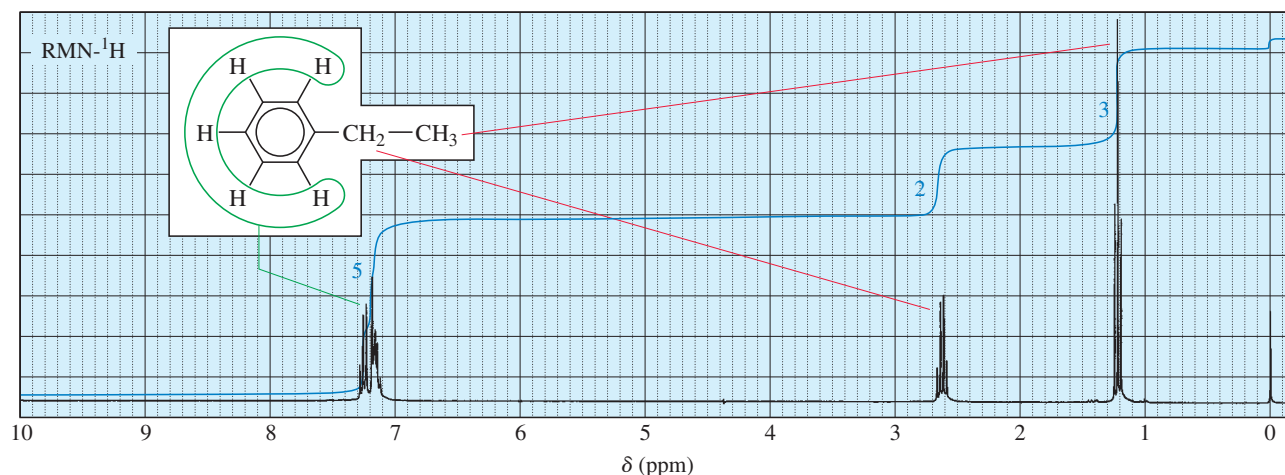
Las áreas relativas del $N + 1$ **multiplete** que resultan siguen aproximadamente las líneas correspondientes al *triángulo de Pascal*:

Intensidades relativas de los picos de los multipletes simétricos														
Número de protones equivalentes que ocasionan el acoplamiento	Número de picos (multiplicidad)	Razones de las áreas (triángulo de Pascal)												
0	1 (singlete)	1												
1	2 (doblete)	1		1										
2	3 (triplete)	1			2		1							
3	4 (cuarteto)	1				3	3	1						
4	5 (quinteto)	1					4	6	4	1				
5	6 (sexteto)	1						5	10	10	5	1		
6	7 (septeto)	1							6	15	20	15	6	1

Consejo para resolver problemas

Cuando observe una separación, busque los protones no equivalentes en los átomos de carbono adyacentes.

Considere el desdoblamiento de las señales para el grupo etilo en el etilbenceno (figura 13-24). Los protones del metilo están acoplados con dos protones adyacentes y aparecen a campo alto como un triplete de áreas 1 : 2 : 1. Los protones del metileno (CH_2) están acoplados con tres protones, y aparecen a campo bajo como un cuarteto de áreas 1 : 3 : 3 : 1. Este patrón de acoplamiento es común para un grupo etilo. Debido a que los grupos etilo son comunes, debe aprender a reconocer este patrón familiar. Los cinco protones aromáticos absorben cerca de 7.2 ppm debido a que el sustituyente alquilo sólo tiene un efecto pequeño sobre los desplazamientos químicos de los protones aromáticos. Los protones aromáticos se acoplan entre sí de



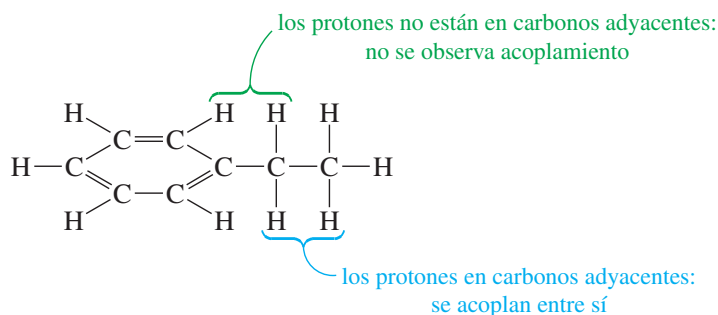
■ FIGURA 13-24

Espectro de RMN de protón del etilbenceno. El grupo etilo aparece como un triplete en δ 1.2 ($-\text{CH}_3$) y como un cuarteto en δ 2.6 ($-\text{CH}_2-$). Los protones aromáticos aparecen como un multiplete cerca de δ 7.2

una manera complicada en este espectro de alta resolución (sección 13-9). A un campo más bajo con una menor resolución, estos protones aromáticos no se resolverían y aparecerían como una sola señal ligeramente ampliada.

13-8C Intervalo del acoplamiento magnético

En el etilbenceno hay un desdoblamiento espín-espín entre los protones aromáticos y los protones del grupo etilo. Estos protones no están en átomos de carbono adyacentes, por lo que están demasiado alejados para acoplarse de manera magnética.

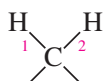


El acoplamiento magnético que ocasiona el desdoblamiento espín-espín ocurre principalmente a través de los enlaces de la molécula. La mayoría de los ejemplos del desdoblamiento espín-espín involucran el acoplamiento entre los protones que están separados por tres enlaces, por lo que están enlazados a átomos de carbono adyacentes (protones vecinos).

La mayor parte de los desdoblamientos espín-espín es entre los protones en átomos de carbono adyacentes.

Los protones enlazados al mismo átomo de carbono (protones geminales) pueden acoplarse entre sí *sólo si no son equivalentes*. En la mayoría de los casos, los protones en el mismo átomo de carbono son equivalentes, y los protones equivalentes no pueden acoplarse entre sí.

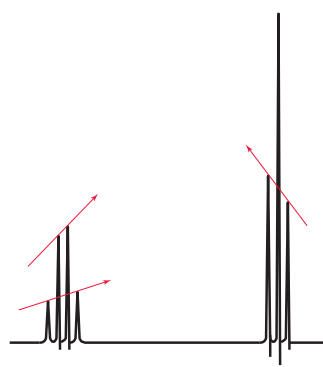
Enlazados al mismo carbono: dos enlaces entre los protones



por lo regular se observa desdoblamiento espín-espín
(si no son equivalentes)

Consejo para resolver problemas

En la mayoría de los casos, los protones en el mismo átomo de carbono son equivalentes y no se acoplan entre sí. Sin embargo, si no son equivalentes (sección 13-10), sí pueden hacerlo.

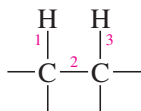


grupo etilo característico

FIGURA 13-25

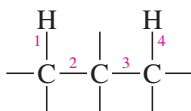
Inclinación de un multiplete. Un multiplete con frecuencia se “inclina” ascendente en el sentido de los protones que están ocasionando el acoplamiento. Los multipletes del etilo en el etilbenceno se inclinan entre sí.

Enlazados a carbonos adyacentes: tres enlaces entre los protones



por lo regular se observa un desdoblamiento espín-espín (éste es el caso más común)

Enlazados a carbonos no adyacentes: cuatro o más enlaces entre los protones



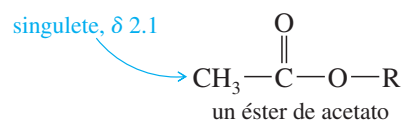
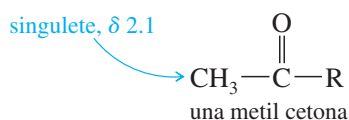
por lo regular *no* se observa un desdoblamiento espín-espín

Los protones separados por más de tres enlaces por lo regular no producen un desdoblamiento espín-espín observable. En ocasiones, ocurre tal “acoplamiento de largo alcance”, pero estos casos son inusuales. Por ahora, sólo consideramos los protones no equivalentes en átomos de carbono adyacentes (o cercanos) acoplados magnéticamente.

Puede haber notado que los dos multipletes a campo alto en el espectro del etilbenceno no son muy simétricos. En general, un multiplete “se inclina” de manera ascendente hacia la señal de los protones responsables del acoplamiento. En la señal del etilo (figura 13-25) el cuarteto a campo bajo se inclina hacia el triplete a campo alto y viceversa.

Otro patrón de desdoblamiento característico se muestra en el espectro de RMN de la metil isopropil cetona (3-metilbutan-2-ona) en la figura 13-26.

Los tres protones equivalentes (a) del grupo metilo enlazado al grupo carbonilo aparecen como un singlete de área relativa de 3, cerca de δ 2.1. Las metil cetonas y los ésteres de acetato de manera característica dan tales singletes alrededor de δ 2.1, dado que no hay protones en el átomo de carbono adyacente.

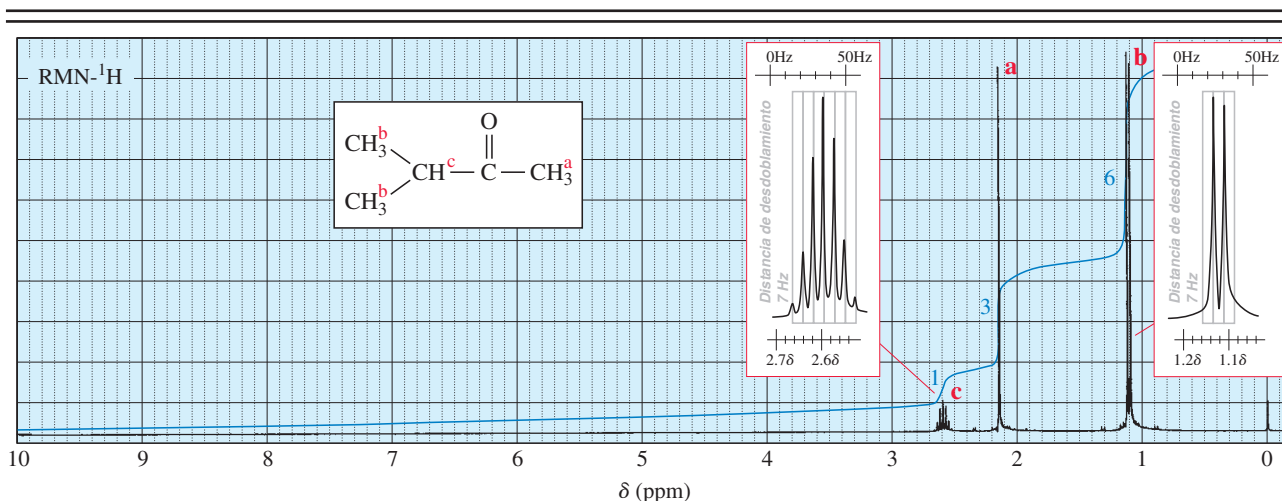


Los seis protones metilo (b) del grupo isopropilo son equivalentes. Aparecen como un doblete de área relativa de 6 en alrededor de δ 1.1, ligeramente desprotegidos por el grupo carbonilo a dos enlaces. Este doblete se inclina hacia campo bajo debido a que estos protones están acoplados de manera magnética con el protón del metino (c). Este doblete también se muestra en un recuadro insertado con la escala horizontal expandida para mayor claridad. La escala vertical se desajusta de tal manera que las señales se ajusten al recuadro.

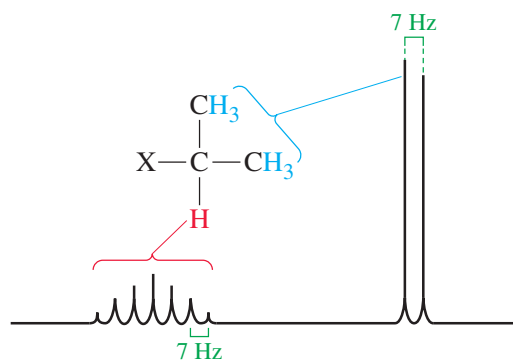
El protón metino H^c aparece como un multiplete de área relativa de 1, en δ 2.6. Esta absorción es un septeto (una señal con siete picos) debido a que está acoplado con los seis protones

Consejo para resolver problemas

Los grupos etilo e isopropilo son comunes. Aprenda a reconocerlos a partir de sus patrones de acoplamiento.

**FIGURA 13-26**

Espectro de RMN de protón de la metil isopropil cetona. El grupo isopropilo aparece como un patrón característico de un doblete intenso a un campo alto y un multiplete débil (un septeto) a campo bajo. El grupo metilo aparece como un singlete en δ 2.1



■ FIGURA 13-27

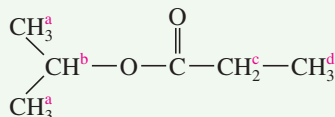
Patrón característico del grupo isopropilo.

metilo (*b*) adyacentes. Algunos picos pequeños de este septeto pueden no ser visibles a menos que se amplifique el espectro, como se hace en la expansión que está en el recuadro insertado. El patrón observado en este espectro, resumido en la figura 13-27, es común para un grupo isopropilo. Los protones del metilo dan un doblete intenso a campo alto, y el protón del metino da un multiplete débil (por lo regular es difícil de contar los picos) a campo bajo. Los grupos isopropilo son fáciles de reconocer a partir de este patrón característico.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

DIBUJO DE UN ESPECTRO DE RMN

Hemos visto en el estudio de los espectros de RMN que los valores de los desplazamientos químicos pueden asignarse a tipos específicos de protones, que las áreas bajo las señales son proporcionales a los números de protones, y que los protones cercanos ocasionan un desdoblamiento espín-espín. Al analizar la estructura de una molécula con estos principios en cuenta, puede predecir las características de un espectro de RMN. El aprender a dibujar espectros le ayudará a reconocer las características de los espectros reales. El proceso no es difícil si se emplea un método sistemático. Aquí se ilustra un método paso a paso, dibujando el espectro de RMN del compuesto mostrado aquí.



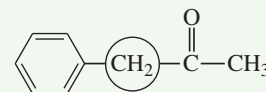
- Determine cuántos tipos de protones están presentes, junto con sus proporciones.**
En el ejemplo, hay cuatro tipos de protones, etiquetados *a*, *b*, *c* y *d*. Las proporciones de las áreas deben ser 6:1:2:3.
- Calcule los desplazamientos químicos de los protones. (La tabla 13.3 y el apéndice 1 sirven como guías).**
El protón *b* está en un átomo de carbono enlazado al oxígeno; debe absorber alrededor de δ 3 a δ 4. Los protones *a* están menos desprotegidos por el oxígeno, probablemente alrededor de δ 1 a δ 2. Los protones *c* están en un carbono enlazado a un grupo carbonilo; deben absorber alrededor de δ 2.1 a δ 2.5. Los protones *d*, a tres enlaces de distancia del grupo carbonilo, estarán menos desprotegidos que los protones *c* y también menos que los protones *a*, los cuales están cerca de un átomo de carbono más intensamente desprotegido. Los protones *d* deben absorber alrededor de δ 1.0.
- Determine los patrones de desdoblamiento.**
Los protones *a* y *b* se desdoblan entre sí en un doblete y un septeto, respectivamente (un patrón común del grupo isopropilo). Los protones *c* y *d* se desdoblan entre sí en un cuarteto y un triplete, respectivamente (un patrón común del grupo etilo).
- Resuma cada absorción de manera ordenada, desde el campo más bajo al más alto.**

	Protón b	Protones c	Protones a	Protones d
área	1	2	6	3
desplazamiento químico	3–4	2.1–2.5	1–2	1
desdoblamiento	septeto	cuarteto	doblete	triplete

(Continúa)

Consejo para resolver problemas

Para calcular el desplazamiento químico de los protones que están desprotegidos por dos grupos, adicione los desplazamientos químicos que esperaría por la desprotección de cada grupo de manera individual, y reste 1.3 (el δ para un grupo CH_2 de alcano) del resultado.



fenilacetona

Para el grupo CH_2 de la fenilacetona calculamos:

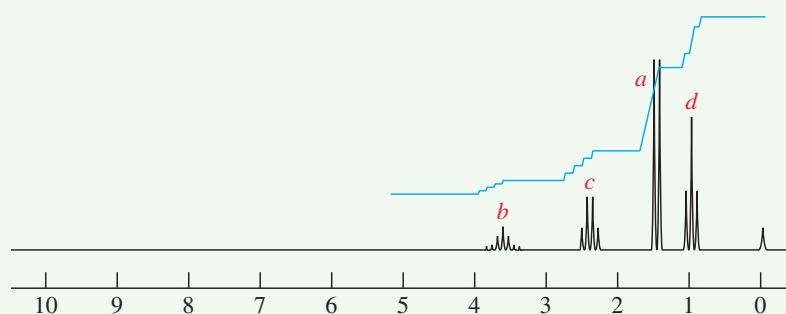
CH_2 unido al fenilo	δ 2.5
CH_2 unido al $\text{C}=\text{O}$	δ 2.3
Total	4.8
restar	1.3
predicción	δ 3.5

(El valor experimental es de δ 3.7).

Este cálculo por lo general predice un desplazamiento químico dentro de ± 0.5 a 1 ppm del valor correcto.

5. Dibuje el espectro, usando la información de su resumen.

Trabaje en el siguiente problema para que se sienta más cómodo con la predicción de espectros de RMN.

**PROBLEMA 13-7**

Dibuje los espectros de RMN que esperaría de los siguientes compuestos.

- (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (b) $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$
- (c) $\text{Ph}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- (e) $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$

13-8D Constantes de acoplamiento

Las distancias entre los picos de los multipletes pueden dar información estructural adicional. Estas distancias están alrededor de 7 Hz en el espectro de la metil isopropil cetona (figuras 13-26 y 13-27). Estos desdoblamientos son iguales debido a que *dos protones acoplados de manera magnética cualesquiera deben tener efectos iguales entre sí*. La distancia entre los picos adyacentes del multiplete del H^c (desdoblado por H^b) debe ser igual a la distancia entre los picos del doblete del H^b (desdoblado por H^c).

A la distancia entre los picos de un multiplete (medida en hertzios) se le llama **constante de acoplamiento**. Las constantes de acoplamiento se representan por medio de J , y la constante de acoplamiento entre H^a y H^b se representa por medio de J_{ab} . En espectros complicados con varios tipos de protones, los grupos de protones vecinos pueden en algunas ocasiones identificarse midiendo sus constantes de acoplamiento. Los multipletes que tienen la misma constante de acoplamiento pueden surgir a partir de grupos adyacentes de protones que se acoplan entre sí.

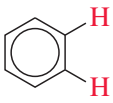
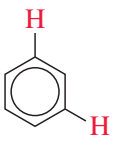
El efecto magnético que posee un protón sobre otro depende de los enlaces que conectan los protones, pero no depende de la intensidad del campo magnético externo. Por esta razón, la constante de acoplamiento (medida en hertzios) no varía con la intensidad del campo del espectrómetro. Un espectrómetro que opera a 300 MHz registra las mismas constantes de acoplamiento que un instrumento de 60 MHz.

La figura 13-28 muestra los valores comunes de las constantes de acoplamiento. La constante de acoplamiento más comúnmente observada es la separación de protones a 7 Hz en los átomos de carbono adyacentes en los grupos alquilo que rotan de manera libre. Muchos de los recuadros insertados tienen una cuadrícula superpuesta a 7 Hz para la comparación fácil con este acoplamiento común.

Los patrones de desdoblamiento y sus constantes de acoplamiento ayudan a distinguir entre los isómeros posibles de un compuesto, como en el espectro del *p*-nitrotolueno (figura 13-29). Los protones metilo (c) absorben como un singulete cerca de δ 2.5 y los protones aromáticos aparecen como un par de dobletes. El doblete centrado alrededor de δ 7.3 corresponde a los dos protones aromáticos más cercanos al grupo metilo (a). El doblete centrado alrededor de δ 8.1 corresponde a los dos protones más cercanos al grupo nitro atractor de densidad electrónica (b).

Consejo para resolver problemas

Busque constantes de acoplamiento inusualmente grandes, sobre todo en la región vinílica, donde pueden indicar la estereoquímica acerca de un enlace doble.

$\begin{array}{c} & \\ -C & -C- \\ & \\ H & H \end{array}$	(rotación libre)	J aprox. 7 Hz ^a
$\begin{array}{c} & & \\ H & C=C & H \\ & & \end{array}$	(cis)	10 Hz
$\begin{array}{c} & & \\ H & C=C & \\ & & H \end{array}$	(trans)	15 Hz
$\begin{array}{c} & & H \\ & C=C & \\ & & H \end{array}$	(geminal)	2 Hz
$\begin{array}{c} & & & \\ & C=C & C & \\ & & & H \end{array}$	(alílico)	6 Hz
	(orto)	J aprox. 8 Hz
	(meta)	2 Hz

^aEl valor de 7 Hz en un grupo alquilo se promedia para la rotación rápida alrededor del enlace carbono-carbono. Si la rotación está impedida por un anillo o grupos voluminosos, pueden observarse otras constantes de acoplamiento.

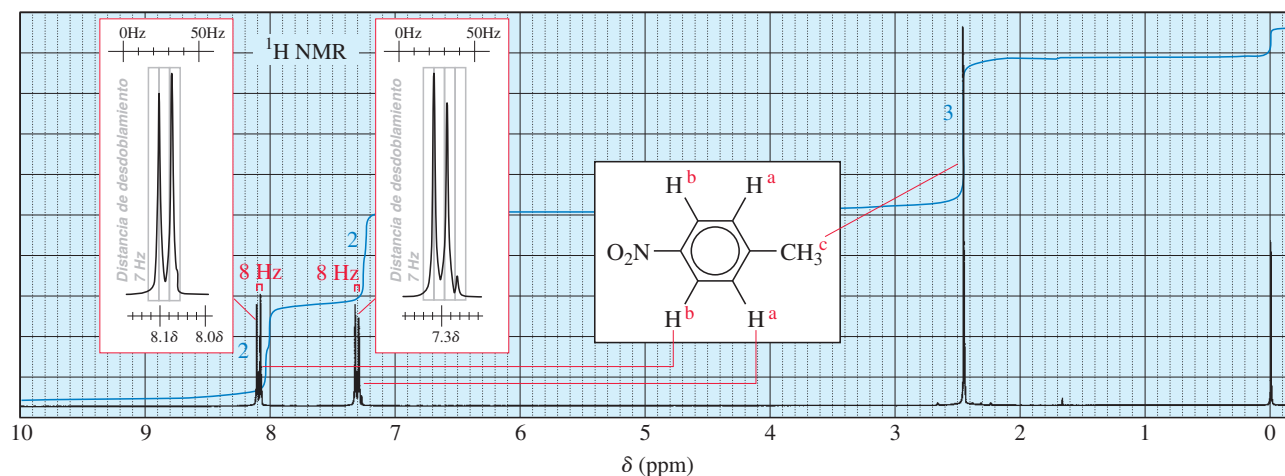
■ FIGURA 13-28

Valores comunes de las constantes de acoplamiento de los protones.

Cada protón a se acopla de manera magnética con un protón b , lo que desdobra la absorción del H^a en un doblete. De manera similar cada protón b se acopla de manera magnética con un protón a , lo que desdobra la absorción del H^b en un doblete. La constante de acoplamiento es de 8 Hz, justo un poco más amplia que la cuadrícula de 7 Hz en el recuadro insertado. Este acoplamiento de 8 Hz sugiere que los protones acoplados de manera magnética H^a y H^b son orto entre sí.

Los isómeros orto y meta del nitrotolueno tienen cuatro tipos distintos de protones aromáticos, y los espectros para estos isómeros son más complejos. La figura 13-29 debe corresponder al isómero *para* del nitrotolueno.

Las constantes de acoplamiento también ayudan a distinguir estereoisómeros. En la figura 13-30(a), la constante de acoplamiento de 9 Hz entre los dos protones vinílicos muestra que son *cis* entre sí. En la figura 13-30(b), la constante de acoplamiento de 15 Hz muestra que los dos protones vinílicos son *trans*. Observe que el acoplamiento de 9 Hz parece demasiado amplio para la separación común del grupo alquilo, representado por la cuadrícula de 7 Hz en el recuadro insertado. El acoplamiento de 15 Hz parece casi del doble del espaciado cuadrícula que corresponde a la separación común del grupo alquilo de 7 Hz.



■ FIGURA 13-29

Espectro de RMN de protón del *p*-nitrotolueno.

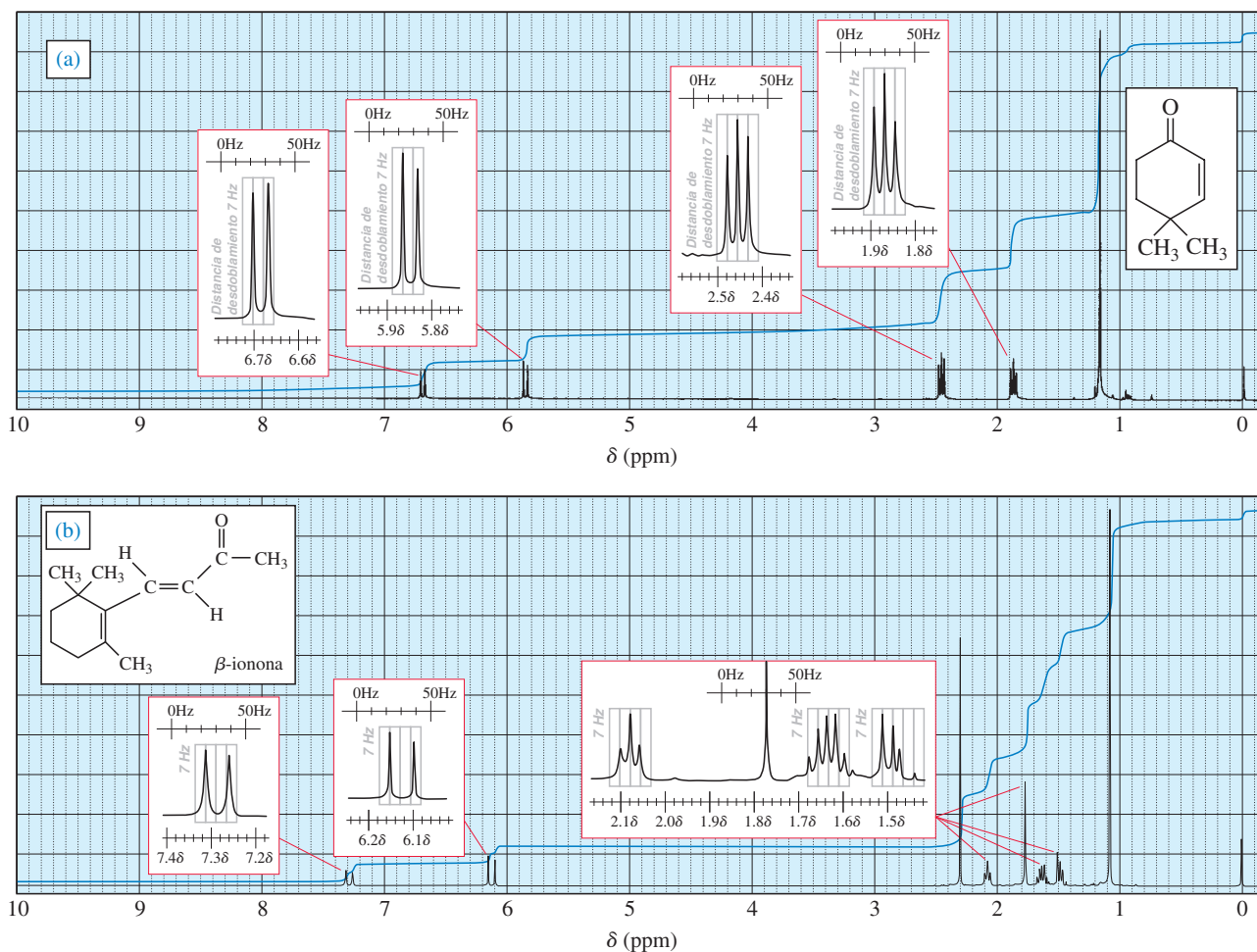


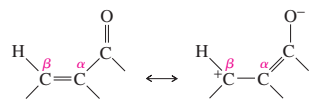
FIGURA 13-30
Espectros de RMN de protón de la (a) 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona y de la (b) β -ionona.

PROBLEMA 13-8

- Asigne protones a las señales en el espectro de RMN de la 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona en la figura 13-30(a). Explique el desdoblamiento que da los tripletes en δ 1.8 y δ 2.4
- Asigne protones a las señales en el espectro de RMN de la β -ionona en la figura 13-30(b). Explique el desdoblamiento observado en los tres multipletes en δ 1.5, δ 1.65 y δ 2.1. Explique cómo sabría cuáles de estos multipletes corresponden a cuáles grupos metileno en la molécula.

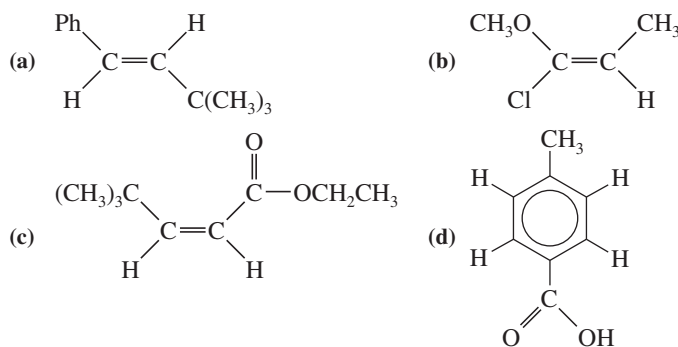
Consejo para resolver problemas

Los protones en el carbono β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado absorben a campos muy bajos (alrededor de δ 7) debido al efecto atractor de densidad electrónica del grupo carbonilo.



PROBLEMA 13-9

Dibuje los espectros de RMN que esperaría para los siguientes compuestos.

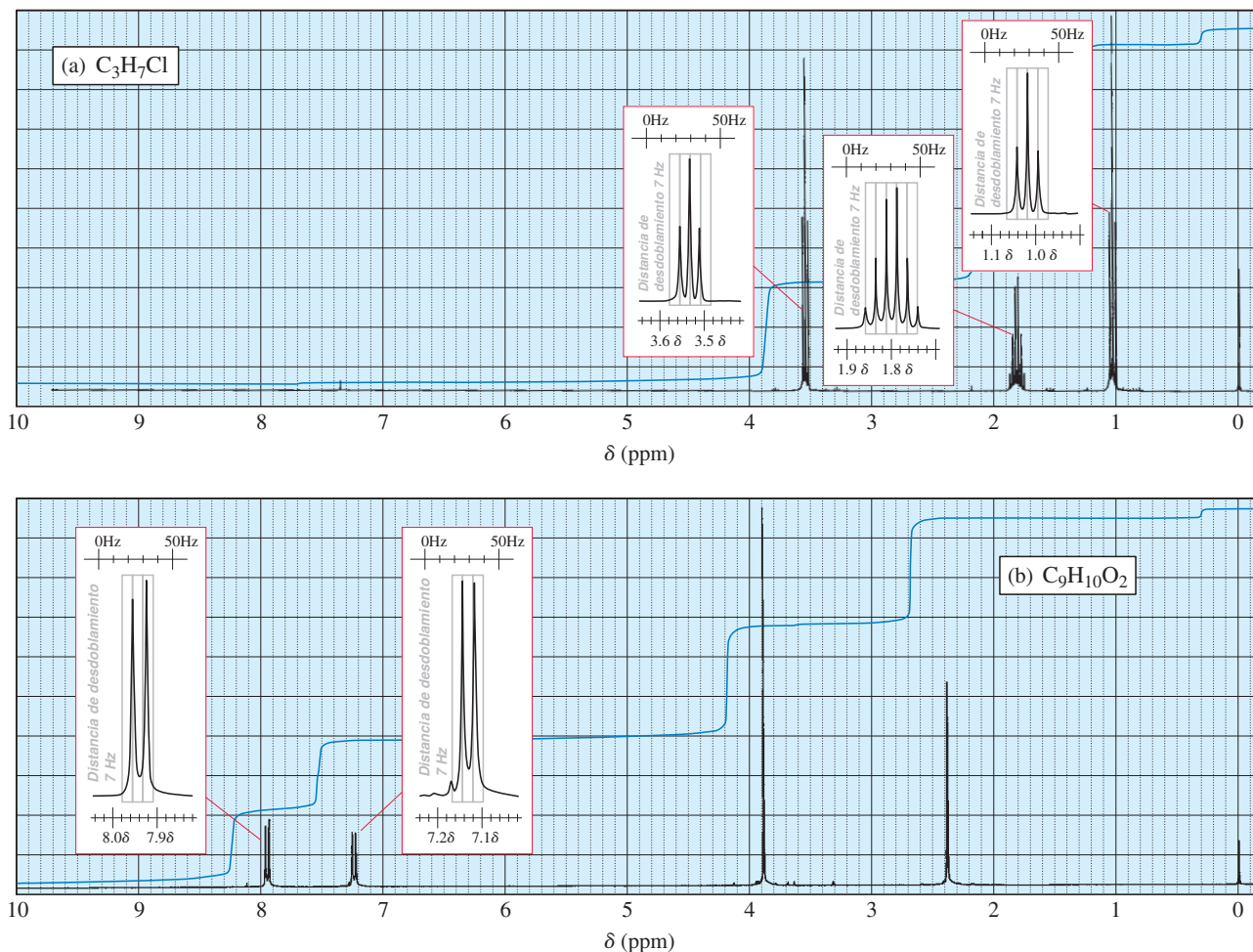


PROBLEMA 13-10

Un compuesto desconocido ($\text{C}_3\text{H}_2\text{NCl}$) muestra absorciones en el IR moderadamente intensas alrededor de 1650 cm^{-1} y 2200 cm^{-1} . Su espectro de RMN consiste en dos dobletes ($J = 14\text{ Hz}$) en $\delta 5.9$ y $\delta 7.1$. Proponga una estructura consistente con esta información.

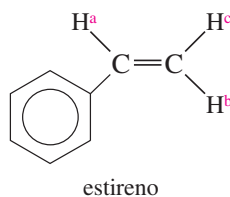
PROBLEMA 13-11

Se muestran dos espectros. Proponga una estructura que corresponda a cada espectro.



Existen varios casos de **desdoblamiento complejo**, donde las señales están desdobladas por protones adyacentes de más de un tipo, con constantes de acoplamiento diferentes. El espectro de RMN de protón del estireno (figura 13-31) incluye varias absorciones que muestran los resultados del desdoblamiento complejo.

Considere el protón vinílico H^a , adyacente al anillo de fenilo del estireno.



El desplazamiento químico del H^a es de $\delta 6.6$ debido a que está desprotegido por el grupo vinílico y el anillo aromático. H^a se acopla con H^b con una constante de acoplamiento trans común,

13-9**Desdoblamiento complejo**

Consejo para resolver problemas

Pudiéramos calcular el desplazamiento químico del H^a empleando la fórmula sugerida en el consejo de la página 583.

protones vinílicos	$\delta 5$ a 6
protones $\text{Ph}-\text{CH}$	$\delta 2.3$ a 2.5
Total	7.3 a 8.5
Restar	1.3
Desplazamiento químico calculado	$\delta 6$ a 7

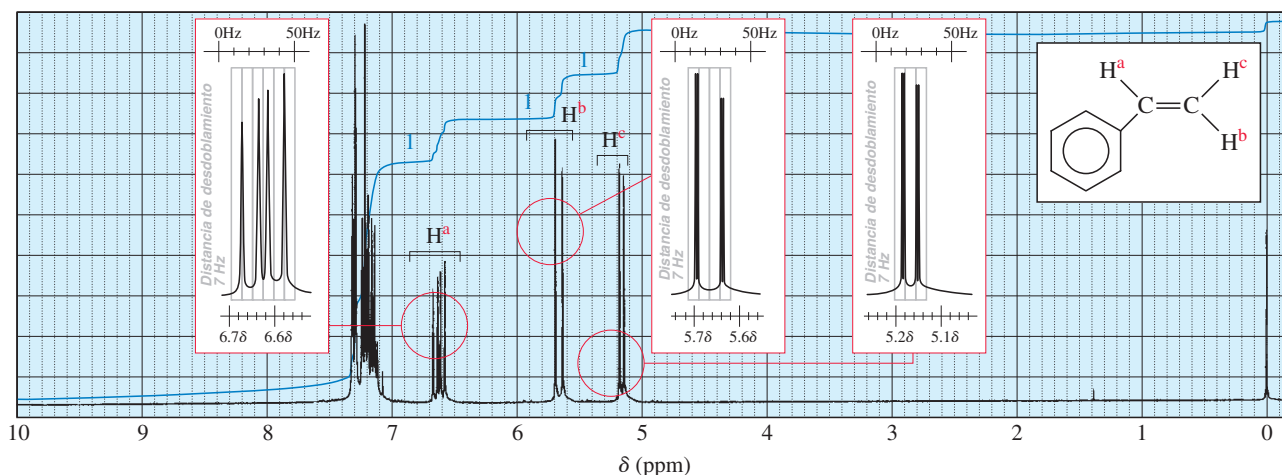


FIGURA 13-31
Espectro de RMN de protón del estireno.

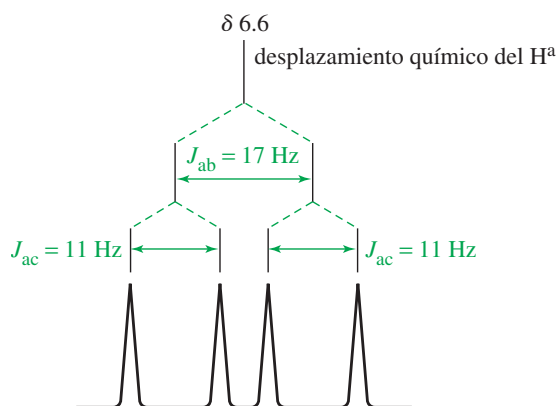


FIGURA 13-32
Patrón de desdoblamiento para el protón H^a en el estireno. La señal del H^a está desdoblada ($J_{ab} = 17$ Hz) por el acoplamiento con H^b y también por el acoplamiento con H^c ($J_{ac} = 11$ Hz).

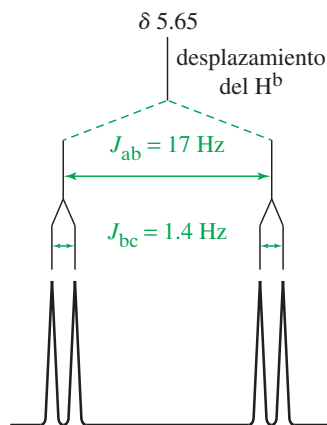


FIGURA 13-33
Patrón de desdoblamiento para la señal del protón H^b en el estireno. La señal del H^b está desdoblada por el acoplamiento con H^b ($J_{ab} = 17$ Hz) y también por el acoplamiento con H^c ($J_{bc} = 1.4$ Hz).

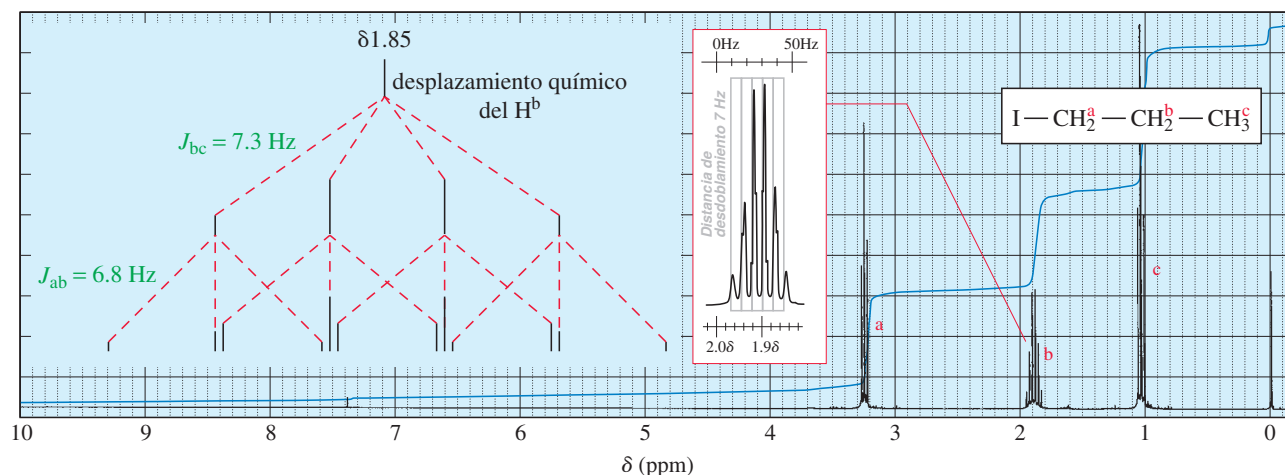
$J_{ab} = 7$ Hz. También se acopla al protón H^c con $J_{ac} = 11$ Hz. La señal del H^a está por tanto desdoblada en un doblete de 17 Hz y cada uno de estos picos está desdoblado, a su vez, en un doblete de 11 Hz, para un total de cuatro picos. Este desdoblamiento complejo, llamado *doblete de dobletes*, puede analizarse por medio de un diagrama llamado *patrón de desdoblamiento*, mostrado en la figura 13-32.

El protón H^b está más alejado de la influencia de desprotección del grupo fenilo, lo que da origen al multiplete centrado en δ 5.65 en el espectro de RMN del estireno. La señal de H^b también está desdoblada por el acoplamiento con dos protones no equivalentes: Está desdoblada por H^a con una constante de acoplamiento trans $J_{ab} = 17$ Hz y también por H^c con una constante de acoplamiento geminal $J_{bc} = 1.4$ Hz. En la figura 13-33 se muestra el patrón de desdoblamiento para H^b , que muestra un doblete de dobletes estrechos.

PROBLEMA 13-12

Dibuje un patrón de desdoblamiento, similar a las figura 13-32 y 13-33, para el protón H^c en el estireno. ¿Cuál es el desplazamiento químico del protón H^c ?

En algunas ocasiones una señal se desdobra por dos o más tipos distintos de protones con constantes de acoplamiento similares. Considere el yoduro de *n*-propilo (figura 13-34), donde los



■ FIGURA 13-34

Espectro de RMN del yoduro de *n*-propilo. La señal del H^c parece estar desdoblada en un sexteto por los cinco hidrógenos en los átomos de carbono adyacentes. En una inspección más cercana, el multiplete se observa como un sexteto imperfecto, el resultado del desdoblamiento complejo por dos conjuntos de protones (*a* y *c*) con constantes de separación similares.

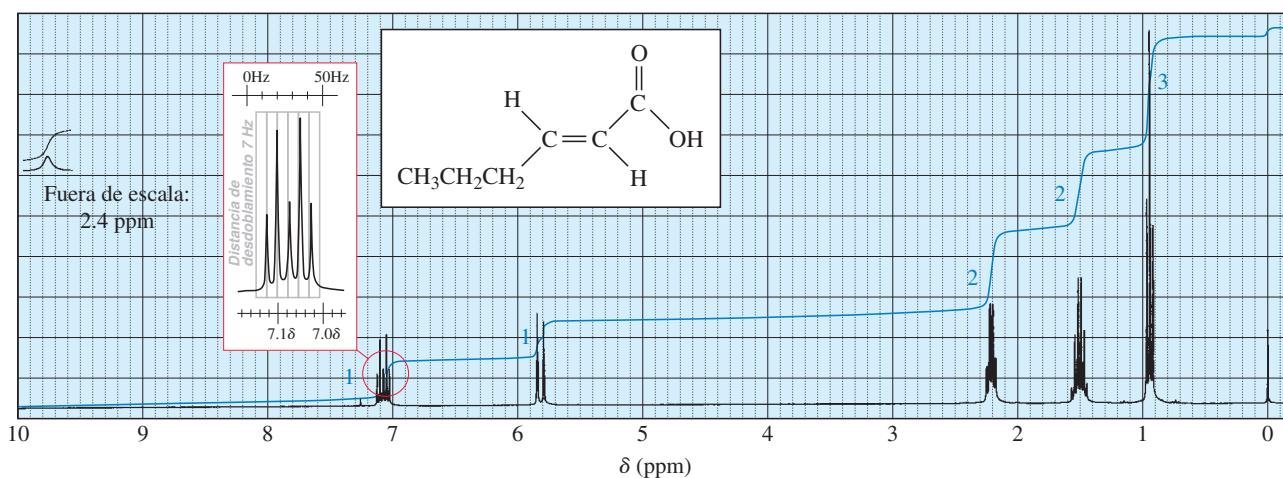
protones *b* en el átomo de carbono de en medio están acoplados con dos tipos de protones: los protones del metilo (H^c) y los protones del CH_2I (H^a)

Las constantes de acoplamiento para estas dos interacciones son similares: $J_{ab} = 6.8$ Hz y $J_{bc} = 7.3$ Hz. El espectro muestra la señal del H^b como un sexteto, casi como si hubiera cinco protones equivalentes acoplados con H^b . La traza en el recuadro insertado, alargado y ajustado, muestra que el patrón no es un sexteto perfecto. El análisis del patrón de desdoblamiento sirve como un recordatorio de que la regla de $N + 1$ da un multiplete perfecto sólo cuando la señal es desdoblada por *N* protones con exactamente la misma constante de acoplamiento.

PROBLEMA 13-13

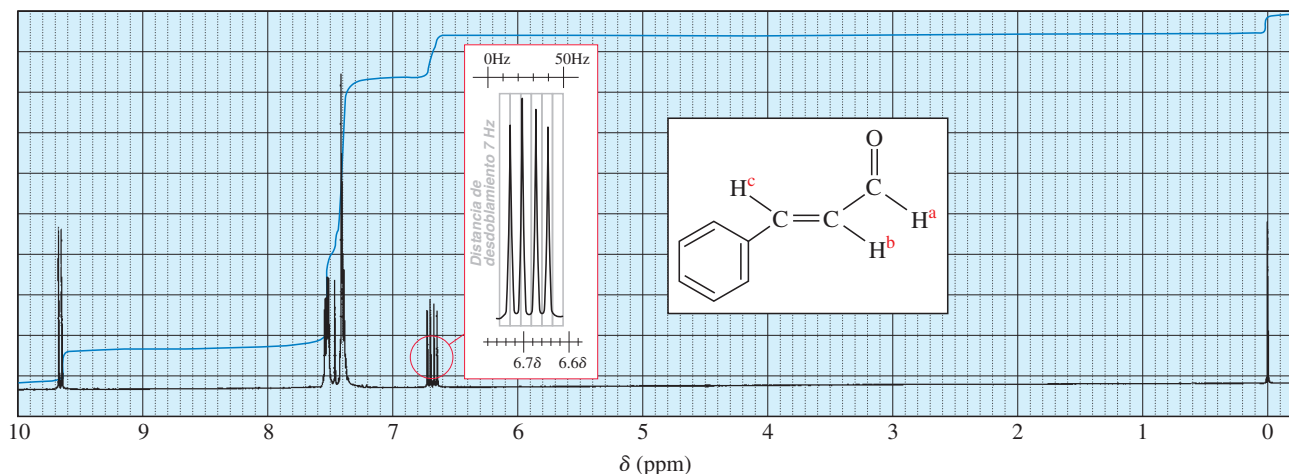
A continuación el espectro del ácido *trans*-hex-2-enoico.

- Asigne las señales para mostrar cuáles protones dan origen a cuáles señales en el espectro.
- Dibuje un patrón de desdoblamiento para mostrar el desdoblamiento complejo del protón vinílico centrado alrededor de 7 ppm. Calcule los valores de las constantes de acoplamiento.



PROBLEMA 13-14

A continuación el espectro de RMN del cinamaldehído.

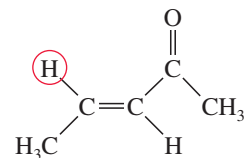


- Determine los desplazamientos químicos del H^a , H^b y H^c . La absorción de uno de estos protones es difícil de observar; mire de manera cuidadosa las integraciones.
- Calcule las constantes de acoplamiento J_{ab} y J_{bc} .
- Dibuje un patrón de desdoblamiento para analizar el desdoblamiento complejo del protón centrado en δ 6.7.

PROBLEMA 13-15

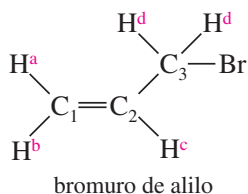
Considere el espectro de RMN de protón de la siguiente cetona.

- Prediga el desplazamiento químico aproximado para cada tipo de protón.
- Prediga el número de picos en cada señal de RMN para cada tipo de protón.
- Dibuje un patrón de desdoblamiento para mostrar el desdoblamiento predicho para la absorción del protón encerrado en un círculo.



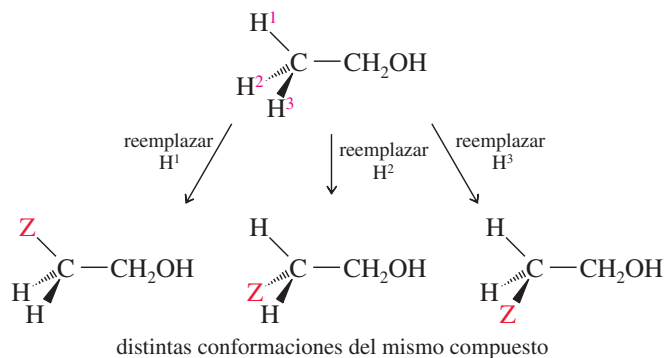
13-10

Protones estereoquímicamente no equivalentes



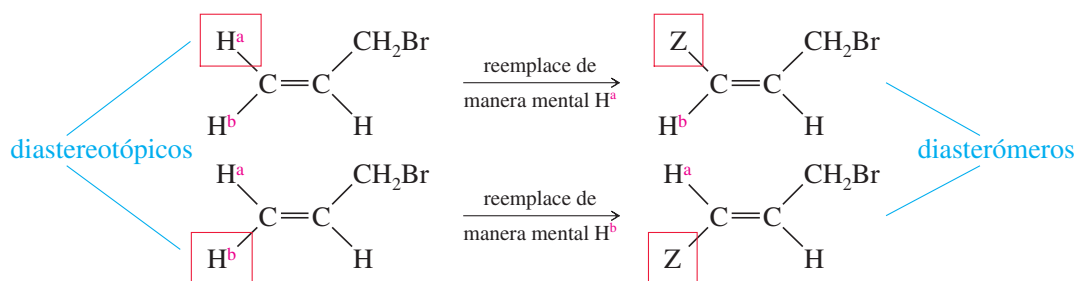
Las diferencias estereoquímicas con frecuencia resultan en distintos desplazamientos químicos para los protones en el mismo átomo de carbono. Por ejemplo, los dos protones en el C_1 del bromuro de alilo (3-bromopropeno) no son equivalentes. H^a es *cis* al grupo $-\text{CH}_2\text{Br}$, y H^b es *trans*. H^a absorbe en δ 5.3; H^b absorbe en δ 5.1. Hay cuatro tipos distintos (por RMN) de protones en el bromuro de alilo, como se muestra en la estructura a la izquierda en el margen.

Para determinar si los protones que parecen similares son equivalentes, reemplace de manera mental otro átomo por cada uno de los protones en cuestión. Si se forma el mismo producto por medio del reemplazamiento imaginario de cualquiera de los dos protones, estos protones son químicamente equivalentes. Por ejemplo, el reemplazo de cualquiera de los tres protones del metilo en el etanol por un átomo Z imaginario forma el mismo compuesto. Estos tres hidrógenos son químicamente equivalentes y aparecerán en el mismo desplazamiento químico. Los grupos CH_3 que rotan de manera libre siempre tienen protones químicamente equivalentes.

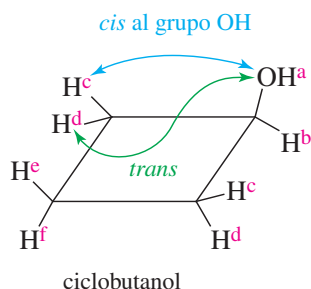


distintas conformaciones del mismo compuesto

Cuando esta prueba de reemplazo imaginario se aplica a los protones en el C_1 del bromuro de alilo, los productos imaginarios son distintos. El reemplazo del hidrógeno *cis* forma el diastereómero *cis*, y el reemplazo del hidrógeno *trans* forma el diastereómero *trans*. Debido a que los dos productos imaginarios son diastereómeros, a estos protones en el C_1 se les llaman protones **diastereotópicos**. Los protones diastereotópicos aparecen en la RMN en desplazamientos químicos diferentes y pueden acoplarse entre sí.



El ciclobutanol muestra estas relaciones estereoquímicas en un sistema cíclico. El protón hidroxilo H^a es claramente único; absorbe entre δ 3 y δ 5, dependiendo del disolvente y de la concentración. H^b también es único, absorbiendo entre δ 3 y δ 4. Los protones H^c y H^f son diastereotópicos (y absorben a campos distintos) debido a que H^c es *cis* al grupo hidroxilo mientras que H^f es *trans*.



Para distinguir entre los otros cuatro protones, observe que el ciclobutanol tiene un plano de simetría especular interno. Los protones H^c son *cis* al grupo hidroxilo, mientras que los protones H^d son *trans*. Por tanto, los protones H^c son diastereotópicos a los protones H^d y los dos conjuntos de protones absorben a campos magnéticos distintos y son capaces de acoplarse entre sí.

PROBLEMA 13-16

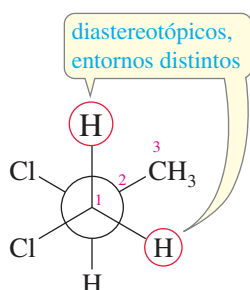
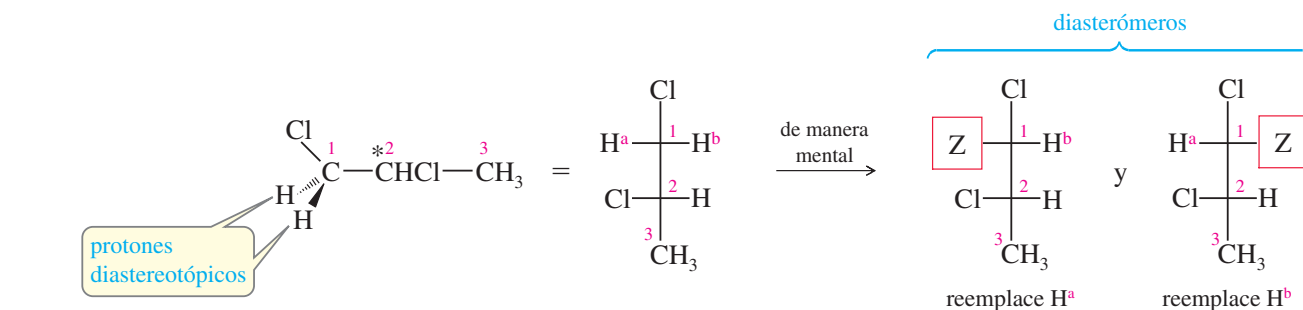
Use la técnica de reemplazo imaginario para mostrar que los protones H^c y H^d en el ciclobutanol son diastereotópicos.

PROBLEMA 13-17*

Si el reemplazo imaginario de cualquiera de los dos protones forma enantiómeros, entonces se dice que esos protones son *enantiotópicos*. La RMN no es una prueba quiral, y no puede distinguir entre protones enantiotópicos. Se observan como protones “equivalentes por RMN.”

- Use la técnica de reemplazo imaginario para mostrar que los dos protones alílicos (aquellos en el C_3) del bromuro de alilo son enantiotópicos.
- De manera similar, muestre que los dos protones H^c en el ciclobutanol son enantiotópicos.
- ¿Qué otros protones en el ciclobutanol son enantiotópicos?

El diastereomerismo también ocurre en los compuestos acíclicos saturados; por ejemplo, el 1,2-dicloropropano es un compuesto sencillo que contiene protones diastereotópicos. Los dos protones en el grupo $\text{—CH}_2\text{Cl}$ son diastereotópicos; su reemplazo imaginario forma diastéromeros.



La conformación más estable del 1,2-dicloropropano (en el margen) muestra que los protones diastereotópicos en el C1 existen en entornos químicos distintos. Experimentan campos magnéticos diferentes y no son equivalentes por RMN. En la figura 13-35 se muestra el espectro de RMN del 1,2-dicloropropano. Los protones del metilo aparecen como un doblete en δ 1.6 y el protón singlete en el C2 aparece como un multiplete complejo en δ 4.15. Los dos protones en C1 aparecen como absorciones distintas en δ 3.60 y δ 3.77. Están acoplados con los protones en C2 y también están acoplados entre sí.

La presencia de un átomo de carbono asimétrico adyacente al grupo CH_2Cl da origen a entornos químicos distintos de estos protones diastereotópicos. Cuando una molécula contiene un átomo de carbono asimétrico, los protones en cualquiera de los grupos metileno por lo regular son diastereotópicos. Sin embargo, pueden estar o no resueltos en la RMN dependiendo de las diferencias en sus entornos.

PROBLEMA 13-18*

Prediga el número teórico de señales de RMN diferentes producidas por cada compuesto y dé los desplazamientos químicos aproximados. Indique cualquier relación diastereotópica.

- (a) 2-bromobutano (b) ciclopentanol
(c) $\text{Ph—CHBr—CH}_2\text{Br}$ (d) cloruro de vinilo

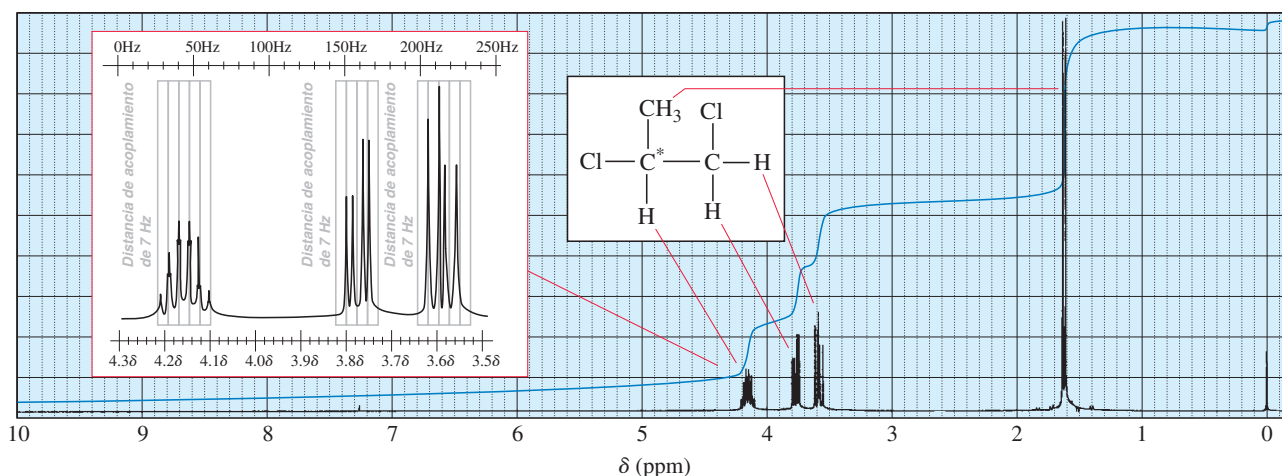


FIGURA 13-35

Protones diastereotópicos en el 1,2-dicloropropano. El espectro de RMN de protón del 1,2-dicloropropano muestra absorciones distintas para los protones del metileno en C1. Estos átomos de hidrógeno son diastereotópicos y químicamente no equivalentes.

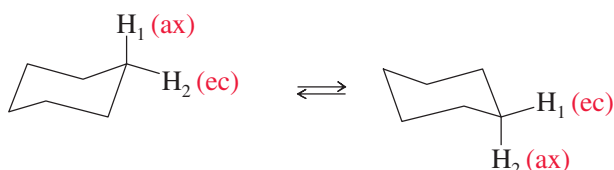
Ya hemos visto la evidencia de que la RMN no ofrece un cuadro instantáneo de una molécula. Por ejemplo, un alquino terminal no produce un espectro donde las moléculas orientadas a lo largo del campo absorben a campo alto y que las orientadas perpendiculares al campo absorben a campo bajo. Lo que vemos es una señal cuya posición se promedia sobre los desplazamientos químicos de todas las orientaciones de una molécula que se mueve de manera rápida. En general, cualquier tipo de movimiento o cambio que ocurre más rápido que alrededor de una centésima de segundo producirá un espectro de RMN promediado.

13-11

Dependencia del tiempo de la espectroscopia de RMN

13-11A Cambios conformacionales

El principio se ilustra por medio del espectro del ciclohexano. En su conformación de silla, hay dos tipos de protones: los hidrógenos axiales y los hidrógenos ecuatoriales. Los hidrógenos axiales se vuelven ecuatoriales y los hidrógenos ecuatoriales se vuelven axiales por medio de las interconversiones silla-silla. Estas interconversiones son rápidas a una escala de tiempo de RMN a temperatura ambiente. El espectro de RMN del ciclohexano sólo muestra un pico pronunciado promediado (en δ 1.4) a temperatura ambiente.



Las temperaturas bajas retardan la interconversión silla-silla del ciclohexano. El espectro de RMN a -89°C muestra dos tipos de protones no equivalentes que se acoplan entre sí, dando dos señales amplias que corresponden a las absorciones de los protones axiales y ecuatoriales. La ampliación de las señales resulta en el desdoblamiento espín-espín entre los protones axiales y ecuatoriales en el mismo átomo de carbono y en los carbonos adyacentes. A esta técnica del uso de temperaturas bajas para detener las interconversiones conformacionales se le llama *congelación* de las conformaciones.

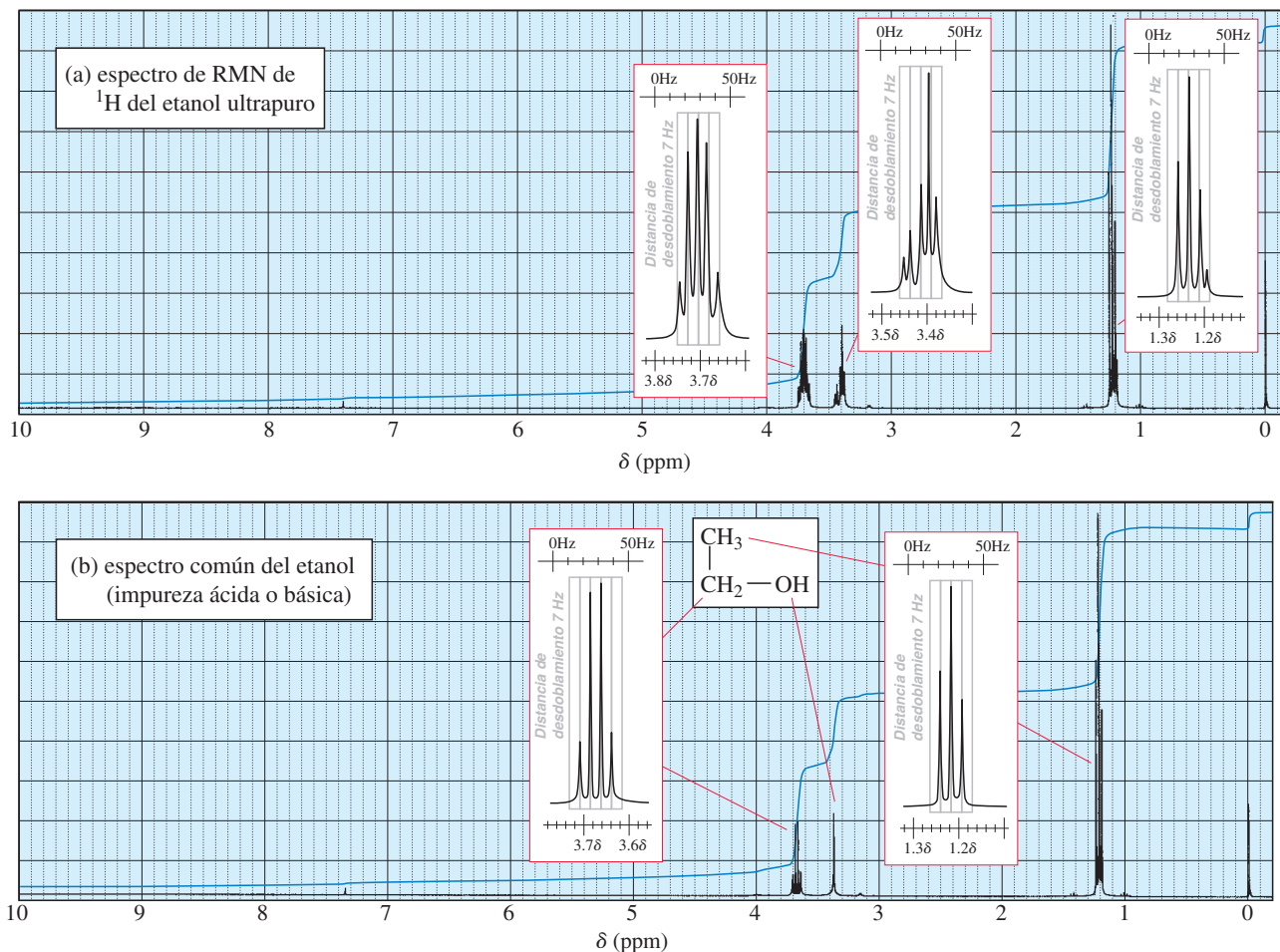
La espectroscopia de RMN es útil para determinar las conformaciones de moléculas biológicas como los neurotransmisores. Por ejemplo, la información acerca de las conformaciones de la acetilcolina se ha empleado para diseñar análogos rígidos que se usan como fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

13-11B Transferencias rápidas de protones

Protones hidroxilo Como en las interconversiones conformacionales, los procesos químicos con frecuencia ocurren más rápido que lo que puede observarlos la técnica de RMN. La figura 13-36 muestra dos espectros de RMN para el etanol.

La figura 13-36(a) muestra el acoplamiento entre el protón del hidroxilo ($-\text{OH}$) y los protones del metileno ($-\text{CH}_2-$) adyacente, con una constante de acoplamiento de alrededor de 5 Hz. Ésta es una muestra ultrapura de etanol sin contaminación de un ácido, una base o agua. La parte (b) muestra una muestra común de etanol, con algo de ácido o base presente para catalizar el intercambio de los protones hidroxilo. No se observa acoplamiento entre el protón del hidroxilo y los protones del metileno. Durante la medición de RMN, cada protón del hidroxilo se une a un gran número de moléculas de etanol distintas y experimenta todos los arreglos de espín posibles del grupo metileno. Lo que observamos es una sola absorción del hidrógeno del hidroxilo y sin desdoblar que corresponde al campo promediado que experimenta el protón a partir del enlace con muchas moléculas de etanol distintas.

El intercambio de protones ocurre en la mayoría de los alcoholes y ácidos carboxílicos, y en muchas aminas y amidas. Si el intercambio es rápido (como lo es por lo regular para los protones del $-\text{OH}$), observamos una señal pronunciada promedio. Si el intercambio es muy lento, observamos acoplamiento. Si el intercambio es moderadamente lento, podemos observar una señal amplia que no está claramente desdoblada ni promediada.



■ FIGURA 13-36

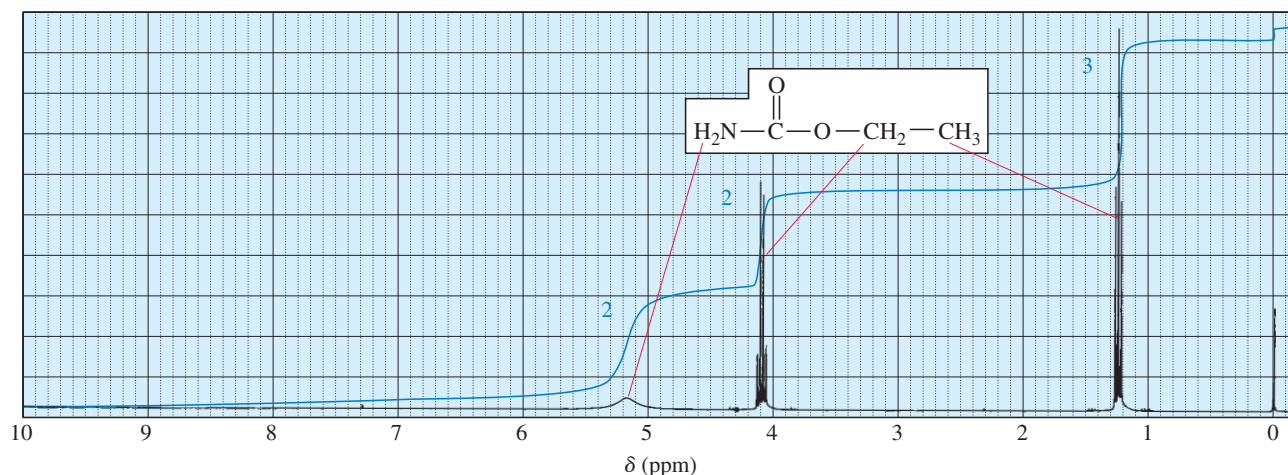
Comparación del espectro de RMN del etanol inusualmente puro y del espectro del etanol con una traza de una impureza ácida (o básica). La impureza cataliza un intercambio rápido del protón del —OH de una molécula de etanol a otra. Este intercambio rápido de protones produce una sola absorción sin desdoblamiento, correspondiente al valor promedio del campo al que absorbe.

PROBLEMA 13-19

Proponga mecanismos para mostrar el intercambio de protones entre las moléculas de etanol en
(a) catálisis ácida **(b)** catálisis básica

Protones N—H Los protones enlazados a nitrógeno con frecuencia muestran señales amplias en la RMN, debido a la rapidez moderada de intercambio y debido a las propiedades magnéticas del núcleo del nitrógeno. Dependiendo de la rapidez de intercambio y otros factores, los protones del N—H pueden dar absorciones claramente nítidas y desdobladas, nítidas y sin desdoblamiento (promediadas), o amplias sin forma. La figura 13-37 ilustra un espectro de RMN donde los protones del —NH₂ producen una absorción muy amplia, la señal sin forma centrada en δ 5.2.

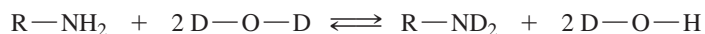
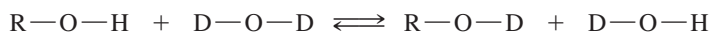
Debido a que los desplazamientos químicos de los protones del O—H y del N—H dependen de la concentración del disolvente, con frecuencia es difícil decir si una señal dada corresponde o no a uno de estos tipos de protones. Podemos usar el intercambio de protones para identificar sus señales de RMN agitando la muestra con un exceso de agua deuterada,



■ FIGURA 13-37

Espectro de RMN de protón del carbamato de etilo, que muestra una absorción amplia del N—H.

D₂O. Cualquier hidrógeno intercambiable es reemplazado de manera rápida por átomos de deuterio, los cuales son invisibles en el espectro de RMN de protón.



Cuando se registra un segundo espectro de RMN (después de agitar con D₂O), las señales de cualquier intercambio de protón están ausentes o son mucho menos intensas.

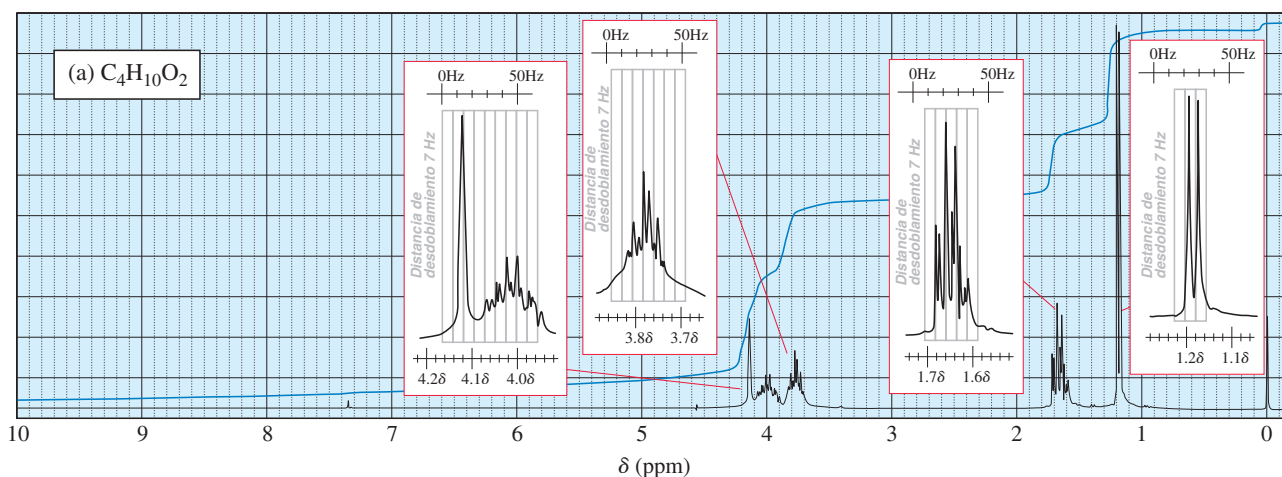
Los patrones de desdoblamiento complejo con frecuencia pueden simplificarse reemplazando un hidrógeno con deuterio. El deuterio es invisible en la RMN de protón, por lo que el espectro resultante muestra la pérdida de una señal y señales simplificadas de los hidrógenos adyacentes.

PROBLEMA 13-20

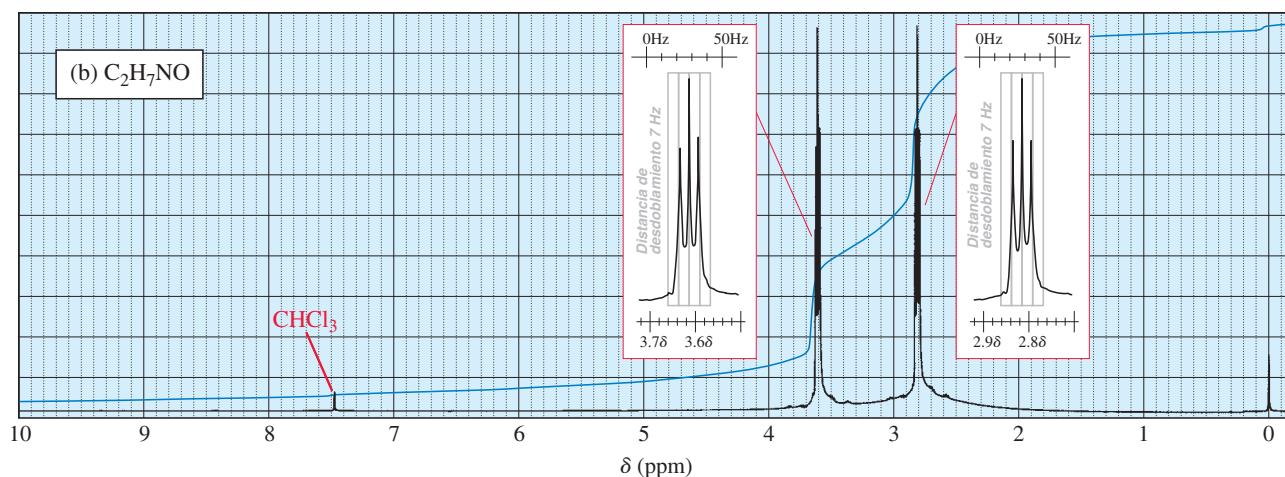
Dibuje el espectro de RMN esperado del etanol que ha sido agitado con una gota de D₂O.

PROBLEMA 13-21

Proponga estructuras químicas consistentes con los siguientes espectros de RMN y fórmulas moleculares. En el espectro (a) explique por qué las señales alrededor de δ 1.65 y δ 3.75 no son multipletes claros, sino muestran un desdoblamiento complejo. En el espectro (b) explique por qué es probable que falten algunos de los protones.



(Continúa)



Consejo para resolver problemas

Recuerde buscar información estructural con base

1. al número de absorciones,
2. a los desplazamientos químicos,
3. a las áreas de las señales,
4. al desdoblamiento espín-espín.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

INTERPRETACIÓN DE LOS ESPECTROS DE RMN DE PROTÓN

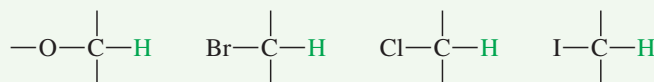
El aprender a interpretar los espectros de RMN requiere de práctica con un gran número de ejemplos y problemas. Los problemas al final de este capítulo deben ayudarle a sentirse confiado en su capacidad para ensamblar una estructura a partir del espectro de RMN combinado con otra información. Esta sección ofrece algunas sugerencias para ayudarle a realizar el análisis espectral de manera un poco más sencilla.

Cuando vea por primera vez un espectro, considere las características principales antes de enredarse en los detalles menores. Aquí hay algunas cuantas características principales en las que podría estar atento:

1. Si se conoce la fórmula molecular, úsela para determinar el número de elementos de insaturación (vea la sección 7-3). Los elementos de insaturación sugieren anillos, enlaces dobles o enlaces triples. La correspondencia entre las áreas de las señales integradas con el número de protones en la fórmula da los números de protones representados por las señales individuales.
2. Cualquier singlete amplio en el espectro podría deberse a protones del —OH o del —NH . Si el singlete amplio está desprotegido y aparece más allá de 10 ppm, es probable que sea un grupo —OH de ácido.

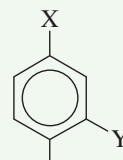


3. Una señal alrededor de δ 3 a δ 4 sugiere protones en un carbono que tiene un elemento electronegativo como oxígeno o un halógeno. Los protones que están más distantes del átomo electronegativo estarán menos desprotegidos.



alrededor de δ 3- δ 4 para los hidrógenos en los carbonos que tienen oxígeno o halógeno

4. Las señales alrededor de δ 7 a δ 8 sugieren la presencia de un anillo aromático. Si alguna de las absorciones aromáticas está más hacia campo bajo que δ 7.2, puede unirse un sustituyente atractor de densidad electrónica.

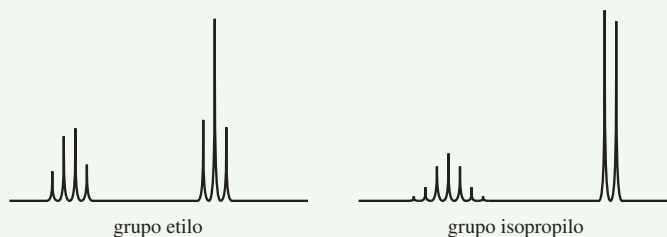


alrededor de δ 7- δ 8 H

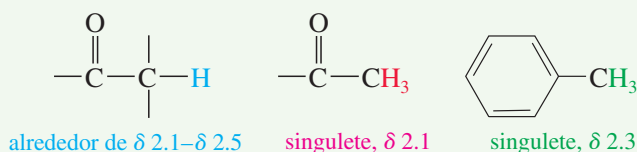
5. Las señales alrededor de δ 5 a δ 6 sugieren protones vinílicos. Las constantes de acoplamiento pueden diferenciar isómeros cis y trans.



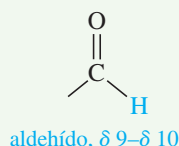
6. Use los patrones de desdoblamiento para determinar los números de protones adyacentes y ensamble las piezas de la molécula en una estructura de prueba. Aprenda a reconocer los grupos etilo y los grupos isopropilo (y las estructuras que se parecen a estos grupos) por medio de sus patrones de desdoblamiento característicos.



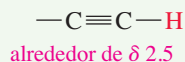
7. Las señales alrededor de δ 2.1 a δ 2.5 pueden sugerir protones adyacentes a un grupo carbonilo o a un anillo aromático. Un singlete en δ 2.1 con frecuencia resulta a partir de un grupo metilo enlazado a un grupo carbonilo.



8. Las señales en el intervalo de δ 9 a δ 10 sugieren un aldehído.

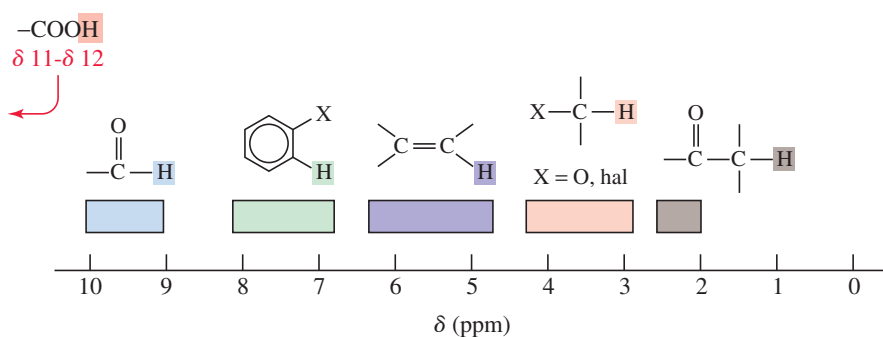


9. Un singlete puntiagudo alrededor de δ 2.5 sugiere un alquino terminal.



Estas sugerencias no son exactas ni completas. Son métodos sencillos para realizar deducciones fundamentadas acerca de las características principales de un compuesto a partir de su espectro de RMN. Estas sugerencias pueden usarse para dibujar estructuras parciales para examinar todas las maneras posibles en las que podrían combinarse para formar una molécula que corresponda con el espectro. La figura 13-38 forma una presentación gráfica de algunos de los desplazamientos químicos más comunes. En el apéndice A1 aparece una tabla más completa de los desplazamientos químicos.

(Continúa)



■ FIGURA 13-38

Desplazamientos químicos comunes en el espectro de RMN de ^1H .

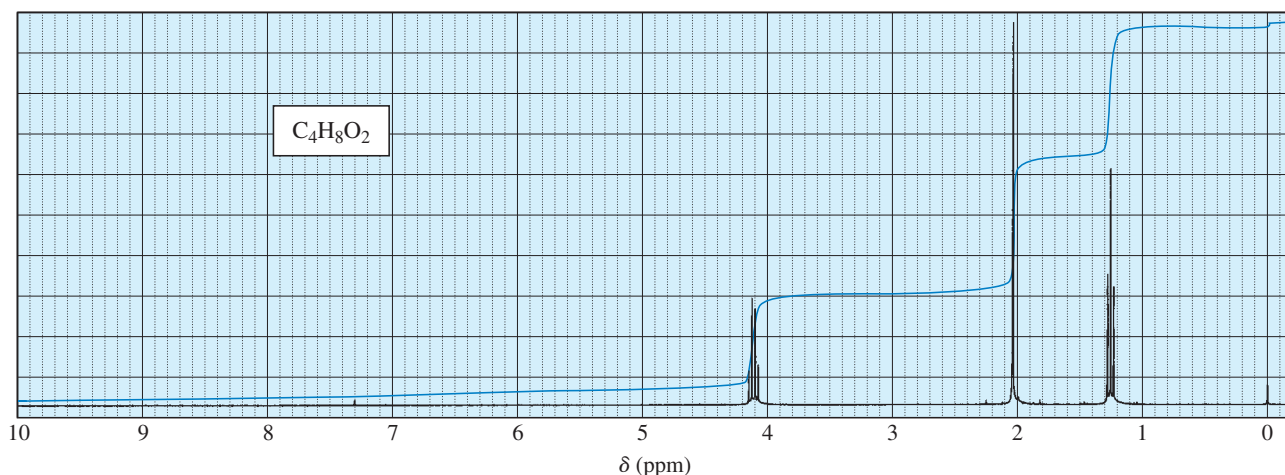


FIGURA 13-39
Espectro de RMN de protón para un compuesto de fórmula $C_4H_8O_2$.

PROBLEMA DE MUESTRA

Considere cómo podría analizarse al espectro de RMN mostrado en la figura 13-39. Se conoce que la fórmula molecular es $C_4H_8O_2$, lo que implica un elemento de insaturación (la fórmula saturada sería $C_4H_{10}O_2$). En este espectro aparecen tres tipos de protones. Las señales en δ 4.1 y δ 1.3 parecen de un grupo etilo, confirmado por la razón 2:3 de las integrales.

estructura parcial: $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

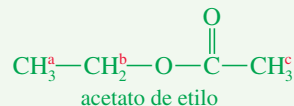
El grupo etilo está probablemente enlazado a un elemento electronegativo, dado que los protones del metileno ($-\text{CH}_2-$) absorben cerca de δ 4. La fórmula molecular contiene oxígeno, por lo que se sugiere un grupo etoxi.

estructura parcial: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

El singulete en δ 2.1 (área = 3) podría ser un grupo metilo enlazado a un grupo carbonilo. Un grupo carbonilo también justificaría el elemento de insaturación.

estructura parcial: $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

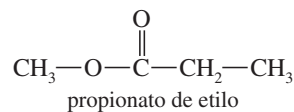
Hemos tomado en cuenta los ocho átomos de hidrógeno en el espectro. Al juntar todas las pistas, llegamos a una estructura propuesta.



En este punto, la estructura debe volverse a comprobar para asegurarse que es consistente con la fórmula molecular, las razones de los protones dadas por las integrales, los desplazamientos químicos de las señales y el desdoblamiento espín-espín. En el acetato de etilo, los protones H^{a} producen un triplete (acoplados con el grupo CH_2 adyacente, $J = 7$ Hz) de área 3 en δ 1.3; los protones H^{b} producen un cuarteto (acoplado con el grupo CH_3 adyacente, $J = 7$ Hz) de área 2 en δ 4.1 y los protones H^{c} producen un singulete de área 3 en δ 2.1.

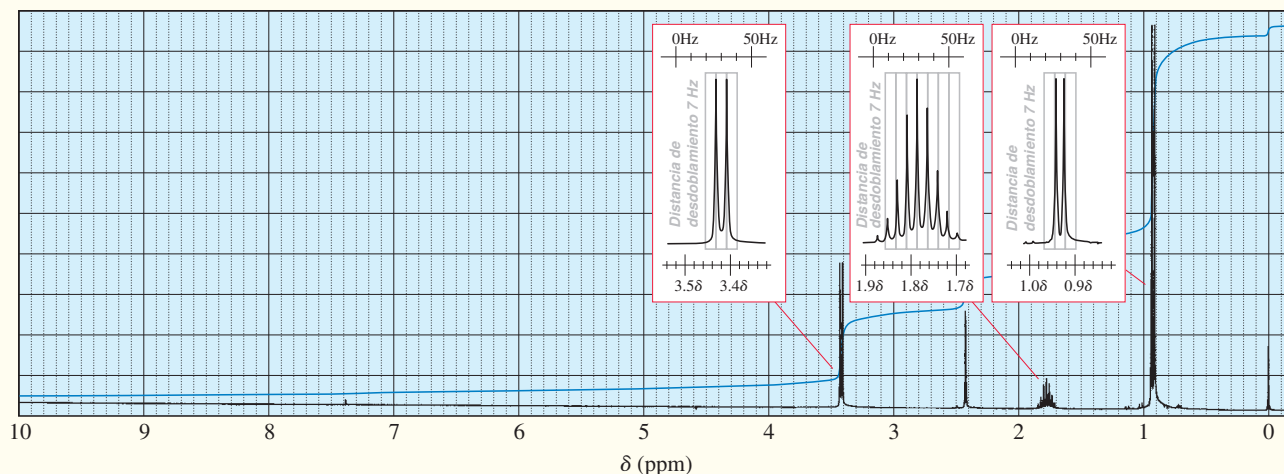
PROBLEMA 13-22

Dibuje el espectro de RMN esperado del propionato de metilo e indique cómo difiere del espectro del acetato de etilo.



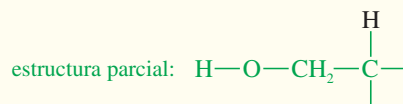
PROBLEMA RESUELTO 13-4

Proponga una estructura para el compuesto de fórmula molecular $C_4H_{10}O$ cuyo espectro de RMN de protón se da a continuación.



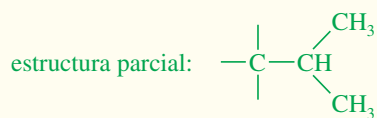
SOLUCIÓN

La fórmula molecular $C_4H_{10}O$ indica que no tiene elementos de insaturación. En este espectro aparecen cuatro tipos de hidrógenos, en la razón 2:1:1:6. El singlete (un protón) en δ 2.4 podría ser un grupo hidroxilo y la señal (dos protones) en δ 3.4 corresponde a protones en un átomo de carbono enlazado a oxígeno. La señal en δ 3.4 es un doblete, lo que implica que el átomo de carbono adyacente comparte un hidrógeno.

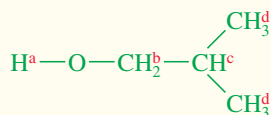


(Dado que no podemos estar seguros que la absorción en δ 2.4 es en realidad un grupo hidroxilo, podríamos considerar agitar la muestra con D_2O . Si la absorción en 2.4 ppm representa un grupo hidroxilo, disminuirá o desaparecerá después de agitar con D_2O).

Las señales en δ 1.8 y δ 0.9 se parecen al patrón de desdoblamiento para un grupo isopropilo. La razón de las integrales de 1:6 soporta esta suposición. Dado que los protones del metino ($-\text{CH}-$) del grupo isopropilo absorben a campo muy alto, el grupo isopropilo debe estar enlazado a un átomo de carbono en vez de a un oxígeno.



Nuestras dos estructuras parciales suman un total de seis átomos de carbono (en comparación con los cuatro en la fórmula molecular) debido a que dos de los átomos de carbono aparecen en ambas estructuras parciales. Al dibujar el compuesto de las estructuras parciales, tenemos alcohol isobutílico:



Esta estructura debe volverse a comprobar para asegurar que tiene la fórmula molecular correcta y que toma en cuenta toda la evidencia provista por el espectro (problema 13-23).

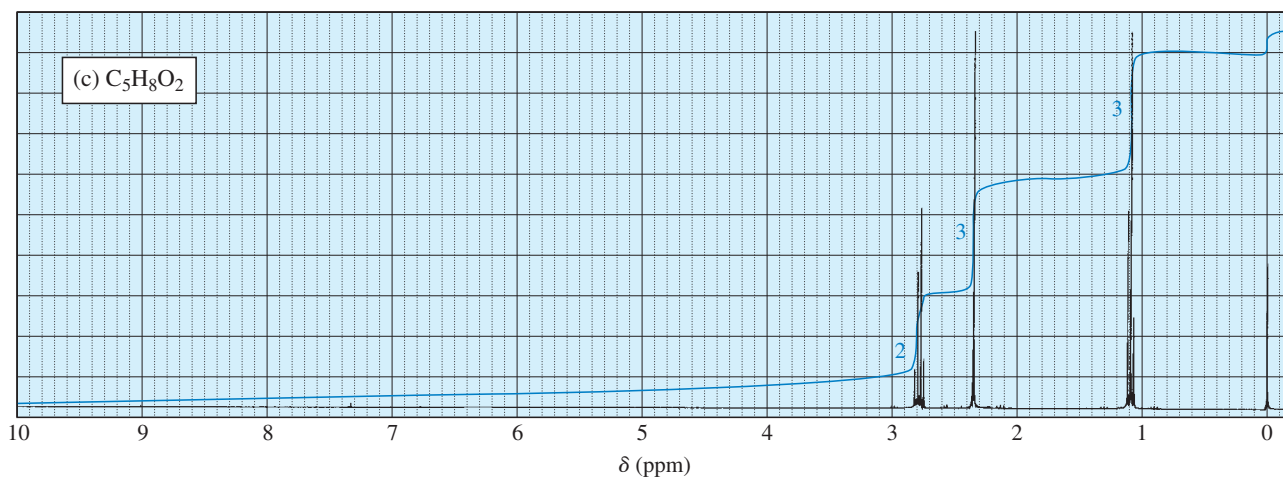
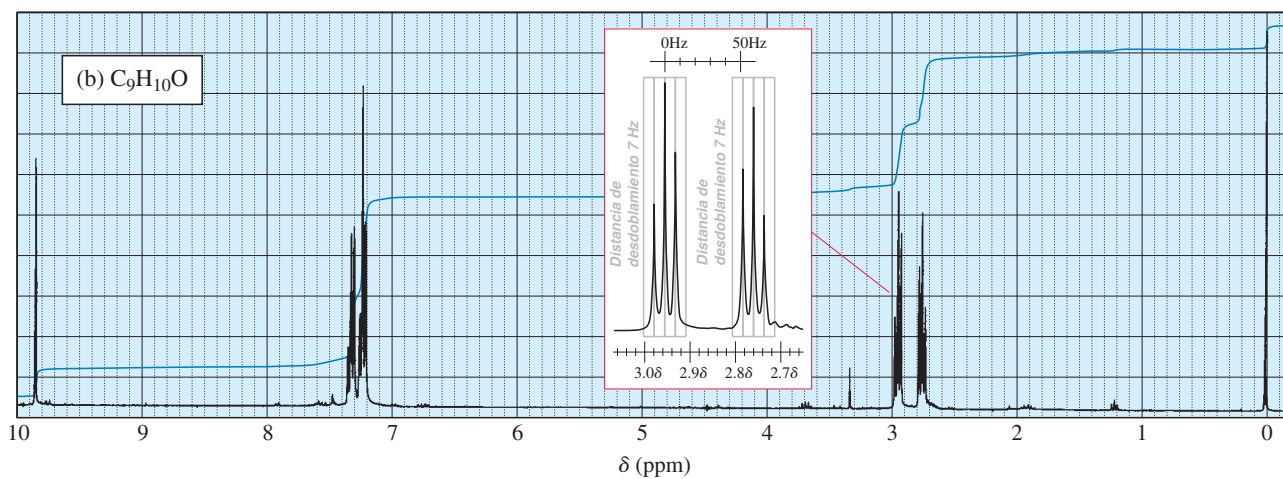
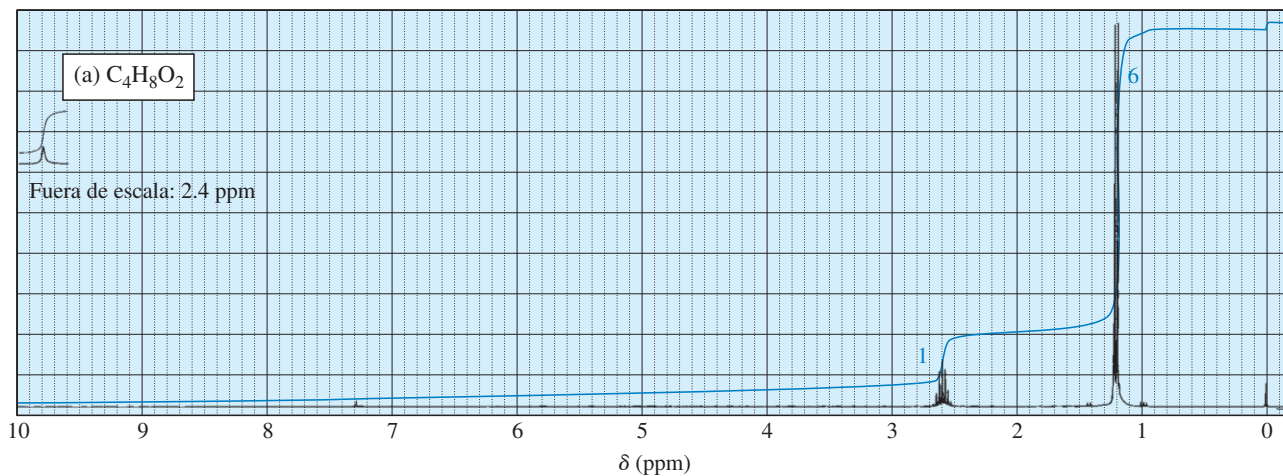
PROBLEMA 13-23

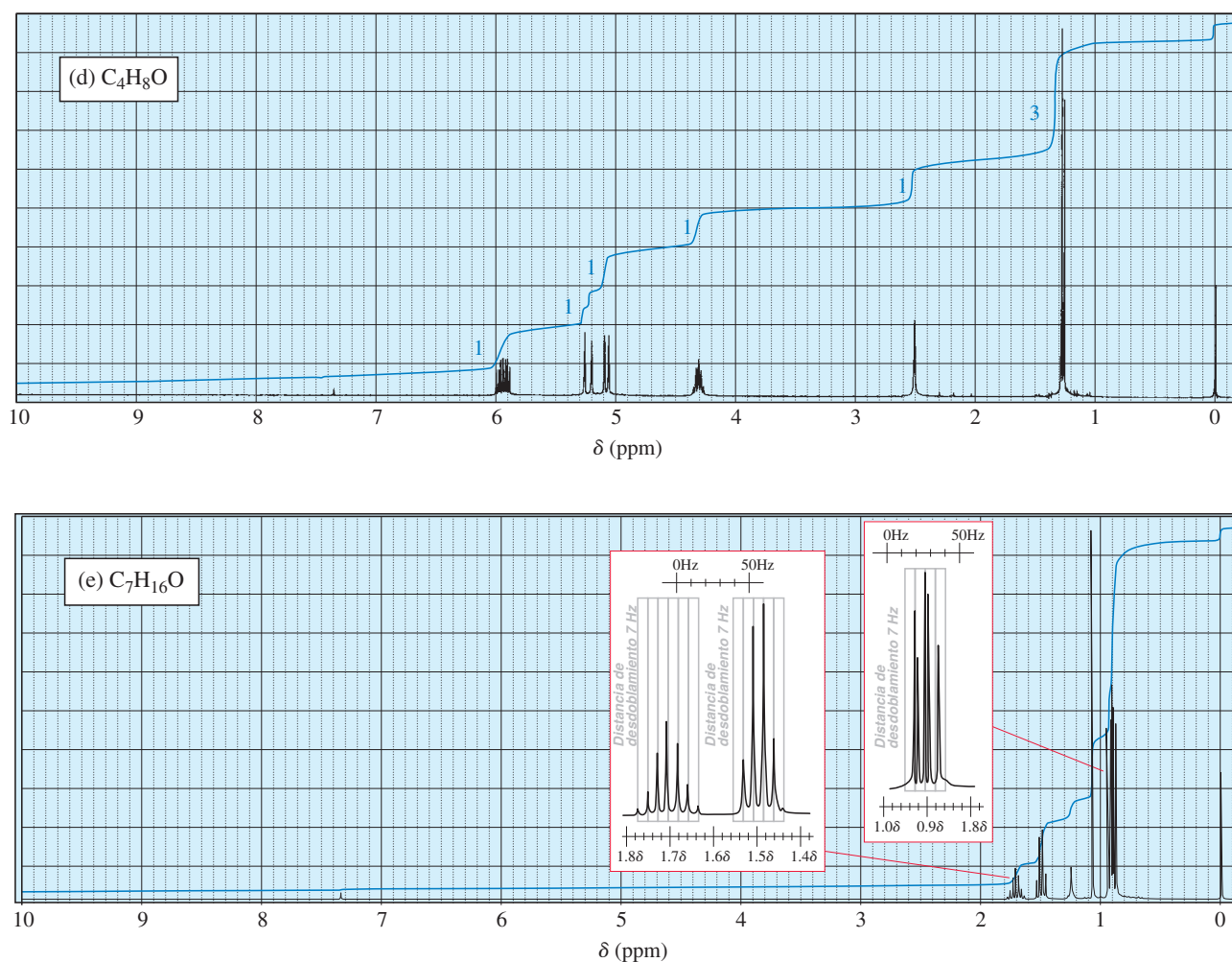
Dé las asignaciones espectrales para los protones en el alcohol isobutílico (problema resuelto 13-4). Por ejemplo,

H^a es un singlete, área = 1, en δ 2.4

PROBLEMA 13-24

Aquí se dan cinco espectros de RMN de protón, junto con las fórmulas moleculares. En cada caso, proponga una estructura que sea consistente con el espectro.





¿Dónde absorbe un grupo carbonilo en la RMN?, ¿dónde absorbe un alquino interno? En la RMN de protón, estos grupos son invisibles. En algunas ocasiones podemos *inferir* esta presencia: Si el grupo carbonilo tiene un protón unido (un protón de aldehído), la señal entre δ 9 y 10 nos alerta su presencia. Si el átomo de carbono adyacente tiene hidrógenos, sus señales entre δ 2.1 y 2.5 son indicativas, pero seguimos sin poder observar el grupo carbonilo. Un alquino interno es aun más difícil, debido a que no hay absorciones distintivas en la RMN de protón y por lo regular tampoco en el IR.

El desarrollo de la espectroscopia de RMN por transformada de Fourier hace posible la RMN de carbono (RMN- ^{13}C o RMC), y los espectrómetros superconductores de campo alto permiten que sea casi tan conveniente como la RMN de protón (RMN- ^1H). La RMN de carbono determina los entornos magnéticos de los átomos de carbono. Los átomos de carbono de grupos carbonilo, los átomos de carbono de alquinos y los átomos de carbono aromáticos tienen desplazamientos químicos característicos en el espectro de RMN- ^{13}C .

13-12

Espectroscopia de RMN de carbono-13

13-12A Sensibilidad de la RMN de carbono

La RMN de carbono requirió de más tiempo que la RMN de protón en volverse una técnica rutinaria debido a que las señales de RMN de carbono son mucho más débiles que las señales del protón. Alrededor del 99 por ciento de los átomos de carbono en una muestra natural son el isótopo ^{12}C . El isótopo tiene un número par de protones y un número par de neutrones, por lo que no tiene espín magnético y no puede dar origen a señales de RMN. El isótopo ^{13}C menos

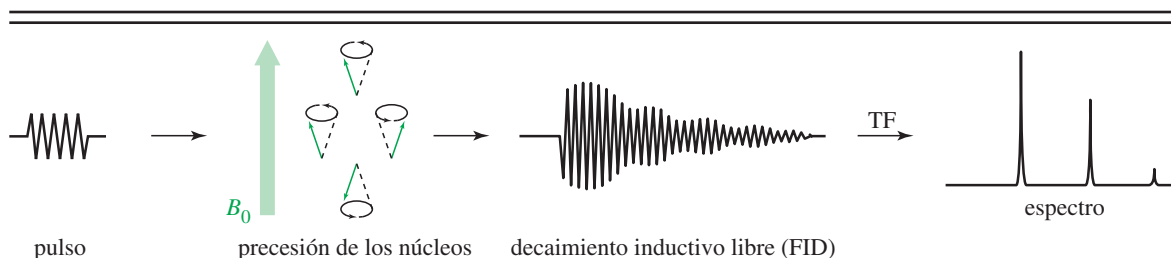
abundante tiene un número impar de neutrones, lo que da un espín magnético de $\frac{1}{2}$, justo como un protón. Debido a que sólo el 1 por ciento de los átomos de carbono en una muestra son el isótopo ^{13}C magnético, la sensibilidad de la RMN- ^{13}C es disminuida por un factor de 100. Además, la razón giromagnética del ^{13}C sólo es un cuarto de la del protón, por lo que la frecuencia de resonancia del ^{13}C (a un campo magnético dado) es de sólo un cuarto de la RMN- ^1H . La razón giromagnética menor conduce a una mayor disminución en la sensibilidad.

Debido a que la RMN- ^{13}C es menos sensitiva que la RMN- ^1H , se necesitan técnicas especiales para obtener un espectro. El tipo original de espectrómetro de RMN mostrado en la figura 13-6 (llamado espectrómetro de OC o de *onda continua*) produce señales del ^{13}C que son muy débiles y se pierden en el ruido. Sin embargo, cuando se promedian varios espectros, el ruido aleatorio tiende a cancelarse mientras que las señales deseadas se refuerzan. Si se toman varios espectros y se almacenan en una computadora, pueden promediarse y el espectro acumulado puede ser graficado por la computadora. Dado que la técnica de RMN- ^{13}C es mucho menos sensitiva que la técnica de RMN- ^1H , por lo regular se promedian cientos de espectros para producir un resultado útil. Se requieren varios minutos para escanear cada espectro de OC y este procedimiento de promediar es largo y tedioso. Por fortuna, existe una mejor forma.

13-12B Espectroscopia de RMN con transformada de Fourier

Cuando se colocan núcleos magnéticos en un campo magnético uniforme y se irradian con un pulso de radiofrecuencia cercano a su frecuencia resonante, los núcleos absorben parte de la energía y preceden como puntas pequeñas en sus frecuencias resonantes (figura 13-40). Esta precesión de muchos núcleos a frecuencias ligeramente diferentes produce una señal compleja que decae a medida que los núcleos pierden la energía que ganaron del pulso. A esta señal se le llama **decaimiento inductivo libre** (o **transitorio**) y contiene toda la información necesaria para calcular un espectro. El decaimiento inductivo libre (FID, por sus siglas en inglés) puede registrarse por medio de un receptor de radio y una computadora en 1 a 2 segundos, y varios FIDs pueden promediarse en unos cuantos minutos. Una computadora convierte los decaimientos transitorios promediados en un espectro.

Una *transformada de Fourier* es la técnica matemática empleada para computar el espectro del decaimiento inductivo libre y a esta técnica del uso de pulsos y registrar varios decaimientos transitorios se le llama **espectroscopia con transformada de Fourier**. Un espectrómetro con transformada de Fourier requiere una electrónica sofisticada capaz de generar pulsos precisos y recibir de manera exacta los decaimientos transitorios complicados. Un buen instrumento de RMN- ^{13}C por lo regular tiene la capacidad de generar también espectros de RMN- ^1H . Cuando se usa con la espectroscopia de protón, la técnica de la transformada de Fourier produce buenos espectros con cantidades muy pequeñas (menos de un miligramo) de la muestra.

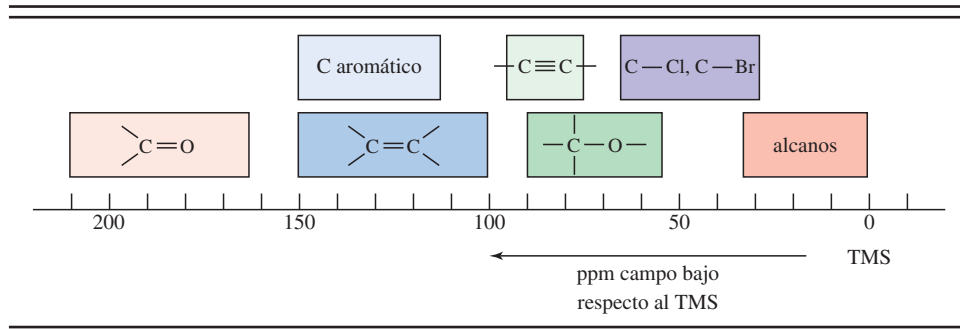


■ FIGURA 13-40

Espectroscopia de RMN con transformada de Fourier. El espectrómetro de RMN con TF suministra un pulso de radiofrecuencia cercano a la frecuencia de resonancia de los núcleos. Cada núcleo precede como su propia frecuencia de resonancia, generando un decaimiento inductivo libre (FID). Muchos de estos FIDs transitorios se acumulan y promedian en un corto tiempo. Una computadora realiza la transformada de Fourier (TF) sobre el FID promediado, produciendo el espectro registrado en la impresora.

13-12C Desplazamientos químicos de carbono

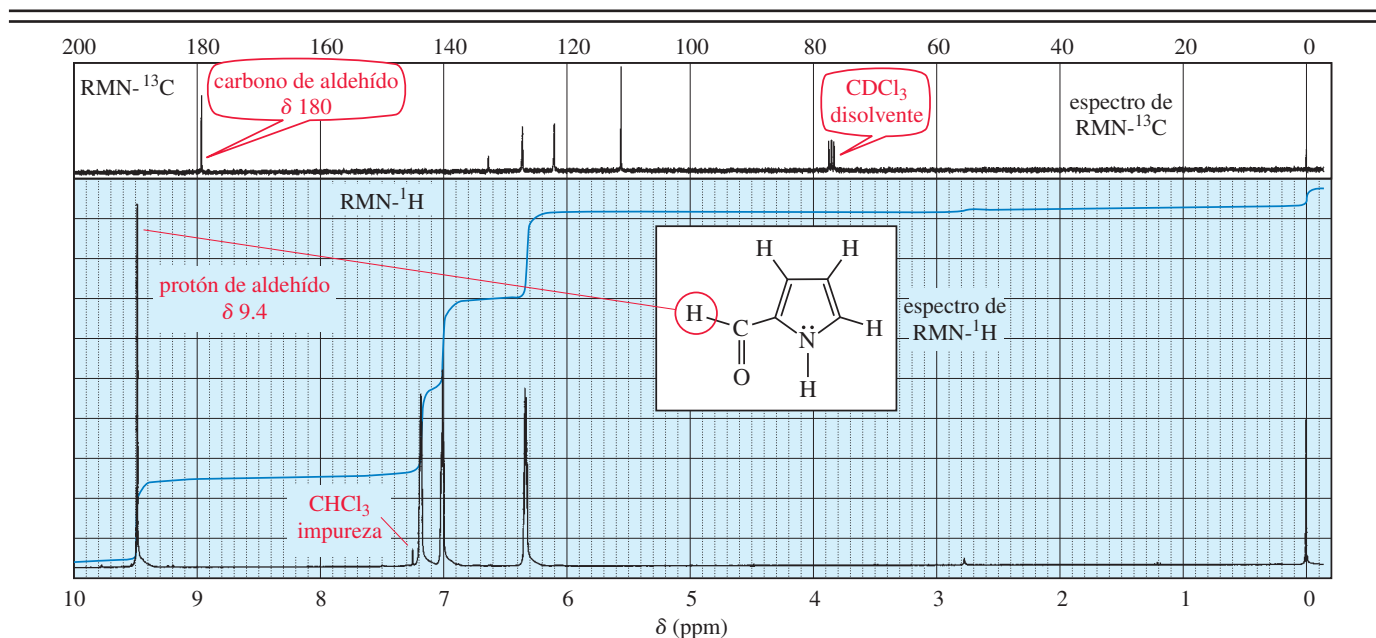
La figura 13-41 da los intervalos comunes de los desplazamientos químicos para los átomos de carbono en las moléculas orgánicas. En el apéndice 1C se presenta una tabla más detallada de los desplazamientos químicos de carbono. Como en la RMN de protón, varias señales de ^{13}C están desprotegidas por los sustituyentes atractores de densidad electrónica. Los desplazamientos químicos de carbono por lo regular son casi 15 a 20 veces mayores que los desplazamientos químicos de protón comparables, lo cual tiene sentido debido a que el átomo de carbono es un átomo más cercano a un grupo de protección o desprotección que su hidrógeno unido. Por ejemplo, un protón de aldehído absorbe alrededor de δ 9.4 en el espectro de RMN- ^1H , y el átomo de carbono de un grupo carbonilo absorbe alrededor de 180 ppm, a campo bajo respecto al TMS en el espectro de ^{13}C . La figura 13-42 compara los espectros de protón y de carbono de un aldehído complejo para mostrar esta relación entre los desplazamientos químicos del protón y del carbono.



■ FIGURA 13-41

Tabla de los valores aproximados de los desplazamientos químicos para la RMN- ^{13}C . La mayoría de estos valores para un átomo de carbono son casi 15 a 20 veces el desplazamiento químico de un protón si estuviese enlazado al átomo de carbono.

Los espectros de protón (inferior) y de carbono (superior) en la figura 13-42 se calibran de tal manera que el ancho completo del espectro de protón sea de 10 ppm, mientras que el ancho del espectro de ^{13}C es de 200 ppm (20 veces mayor). Observe cómo las señales correspondientes en los dos espectros casi se alinean de manera vertical. Esta proporcionalidad entre los desplazamientos químicos de la RMN- ^{13}C y de la RMN- ^1H es una aproximación que nos permite realizar un primer cálculo de un desplazamiento químico de un átomo de carbono. Por ejemplo, la señal para el *protón* de aldehído es de δ 9.4 en el espectro de protón, por lo que esperamos que la señal para el *carbono* de aldehído aparezca en un desplazamiento químico entre 15 y 20 veces más grande (entre δ 144 y δ 192) en el espectro de carbono. La posición real es en δ 180.



■ FIGURA 13-42

Espectros de RMN- ^1H (inferior) y de RMN- ^{13}C (superior) de un aldehído heterocíclico. Observe la correlación entre los desplazamientos químicos en los dos espectros. El espectro de protón tiene un ancho de barrido de 10 ppm, y el espectro de carbono tiene un ancho de 200 ppm.

La espectroscopia de RMN es un método importante para determinar las estructuras tridimensionales de las proteínas en disolución. Esta técnica combina experimentos especializados que usan la espectroscopia de RMN- ^{13}C y de ^1H .

También observe el triplete en δ 77 en el espectro de RMN- ^{13}C en la figura 13-42. Ésta es la señal del carbono para el cloroformo deuterado (CDCl_3), separada en tres señales de igual tamaño por el acoplamiento con el átomo de deuterio. El cloroformo-*d* (CDCl_3) es un disolvente común para la RMN- ^{13}C debido a que el espectrómetro puede “ver” la señal del deuterio a una frecuencia diferente a la del carbono. La señal del disolvente CDCl_3 es una característica común de los espectros de RMN de carbono y puede emplearse como una referencia interna en lugar del TMS si se desea.

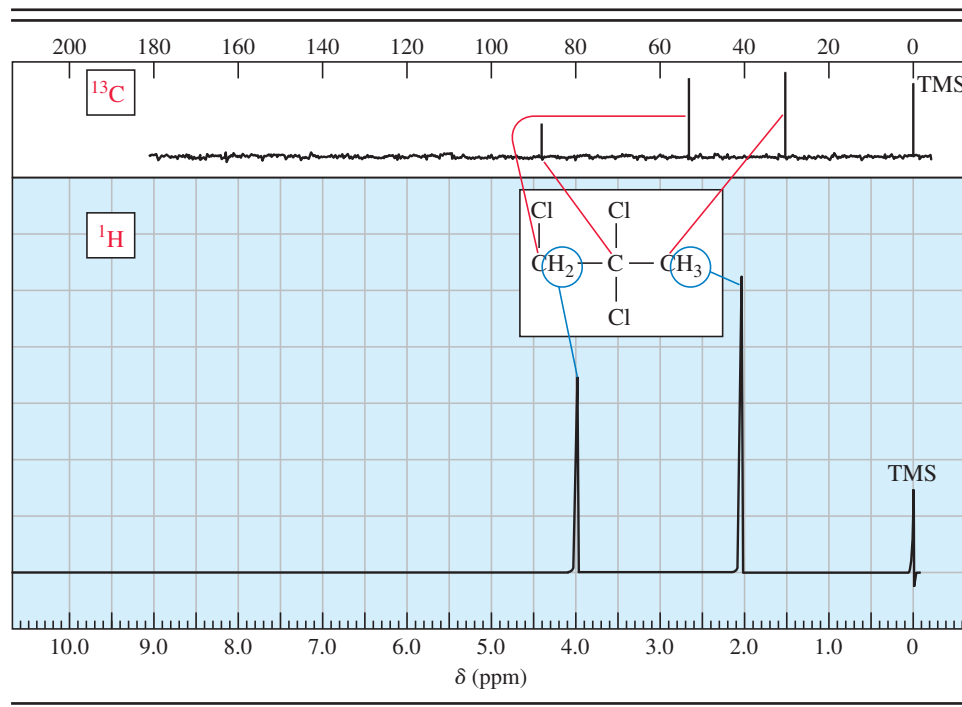
Debido a que los efectos de los desplazamientos químicos son mayores en la RMN- ^{13}C , un grupo atractor de densidad electrónica tiene un efecto sustancial sobre el desplazamiento químico de un átomo de carbono beta (segundo carbono del enlace) al grupo. Por ejemplo, la figura 13-43 muestra los espectros de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C del 1,2,2-tricloropropano. El carbono del metilo (CH_3) absorbe en 33 ppm, a campo bajo respecto al TMS debido a que los dos átomos de cloro en el carbono del $-\text{CCl}_2-$ adyacente tienen un efecto sustancial sobre el carbono del metilo. El desplazamiento químico de este carbono del metilo es casi 15 veces el de sus protones unidos (δ 2.1), según nuestra predicción. De manera similar, el desplazamiento químico del carbono del $-\text{CH}_2\text{Cl}$ (56 ppm) es casi 15 veces el de sus protones (δ 4.0). Aunque el carbono del CCl_2 no tiene protones, el protón en un grupo $-\text{CHCl}_2$ por lo general absorbe alrededor de δ 5.8. La absorción del carbono en 87 ppm es casi 15 veces este desplazamiento del protón.

13-12D Diferencias importantes entre las técnicas de protón y de carbono

La mayoría de las características de la espectroscopia de RMN- ^{13}C son similares a las de la técnica de RMN- ^1H . Sin embargo, existen algunas diferencias importantes.

Frecuencia de operación La razón giromagnética para el ^{13}C es de casi un cuarto de la del protón, por lo que la frecuencia de resonancia también es de casi un cuarto. Un espectrómetro con un imán de 70,459 gauss necesita un transmisor de 300 MHz para los protones y un transmisor de 75.6 MHz para el ^{13}C . Un espectrómetro con un imán de 14,092 gauss necesita un transmisor de 60 MHz para los protones y un transmisor de 15.1 MHz para el ^{13}C .

Áreas de las señales Las áreas de las señales de RMN- ^{13}C no son necesariamente proporcionales al número de carbonos que dan origen a las señales. Los átomos de carbono con dos o tres protones unidos por lo regular dan las absorciones más intensas, y los carbonos sin protones tienden a dar absorciones débiles. Los espectrómetros más recientes tienen un modo de integración que emplea técnicas de desacoplamiento para equalizar las absorciones de los



■ FIGURA 13-43
Espectros de RMN de protón y de ^{13}C
del 1,2,2-tricloropropano.

diferentes átomos de carbono. Este modo realiza integrales de las señales casi proporcionales a los números relativos de átomos de carbono.

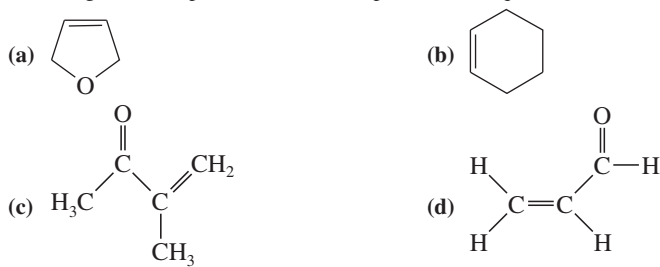
13-12E Desdoblamiento espín-espín

Los patrones de desdoblamiento de la RMN- ^{13}C son bastante diferentes a los observados en la RMN- ^1H . Sólo el 1 por ciento de los átomos de carbono en la muestra de RMN- ^{13}C son magnéticos, por lo que sólo hay una pequeña probabilidad de que un núcleo de ^{13}C observado sea adyacente a otro núcleo de ^{13}C . Por lo tanto, el desdoblamiento carbono-carbono puede ignorarse. Sin embargo, el acoplamiento carbono-hidrógeno es común. La mayoría de los átomos de carbono están enlazados de manera directa a átomos de hidrógeno o están lo suficientemente cerca de átomos de hidrógeno para que se observe el desdoblamiento espín-espín de carbono-hidrógeno. El acoplamiento extensivo carbono-hidrógeno produce patrones de desdoblamiento que pueden ser complicados y difíciles de interpretar.

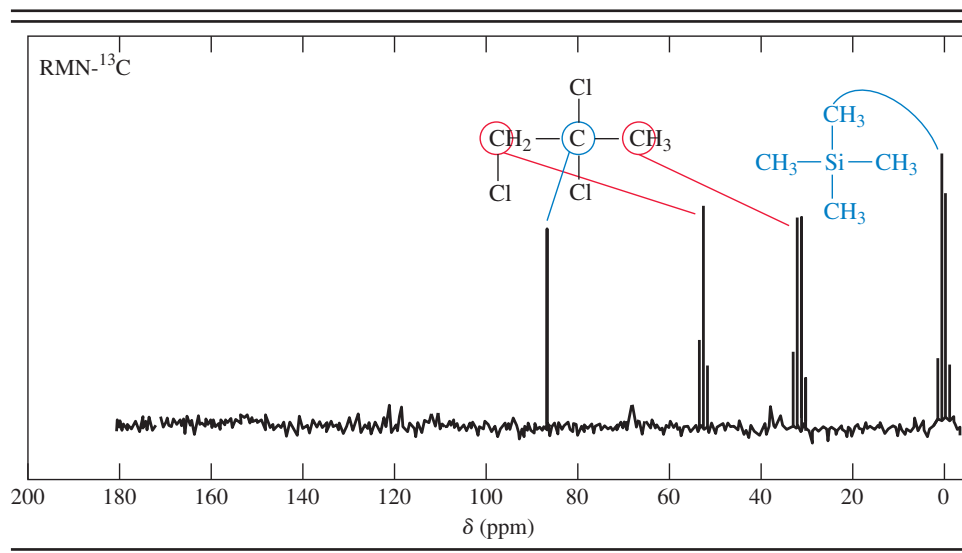
Desacoplamiento del espín del protón Para simplificar los espectros de RMN- ^{13}C , por lo regular se registran empleando el **desacoplamiento del espín del protón**, donde los protones se irradian de manera continua con un transmisor de protones de banda amplia (“ruido”). Como resultado, todos los protones están de manera continua en resonancia y sus espines giran con rapidez. Los núcleos de carbono observan un *promedio* de todas las combinaciones posibles de los estados de espín del protón. Cada señal de carbono aparece como una sola señal sin desdoblarse, debido que se ha eliminado cualquier acoplamiento carbono-hidrógeno. Los espectros en las figuras 13-42 y 13-43 se generaron de esta forma.

PROBLEMA 13-25

Dibuje los espectros de RMN- ^{13}C totalmente desacoplados esperados de los siguientes compuestos. Use la figura 13-41 para calcular los desplazamientos químicos.



Desacoplamiento fuera de resonancia El desacoplamiento del espín del protón produce espectros que son muy sencillos, pero alguna información valiosa se pierde en el proceso. El **desacoplamiento fuera de resonancia** simplifica el espectro pero permite que se mantenga parte de la información del desdoblamiento (figura 13-44). Con el desacoplamiento fuera de resonancia, los núcleos de ^{13}C sólo son acoplados por los protones directamente enlazados a



■ FIGURA 13-44

Espectro de RMN- ^{13}C desacoplado fuera de resonancia del 1,2,2-tricloropropano. El grupo CCl_2 aparece como un singlete, el grupo CH_2Cl aparece como un triplete, y el grupo CH_3 como un cuarteto. Compare este espectro con la figura 13-43.

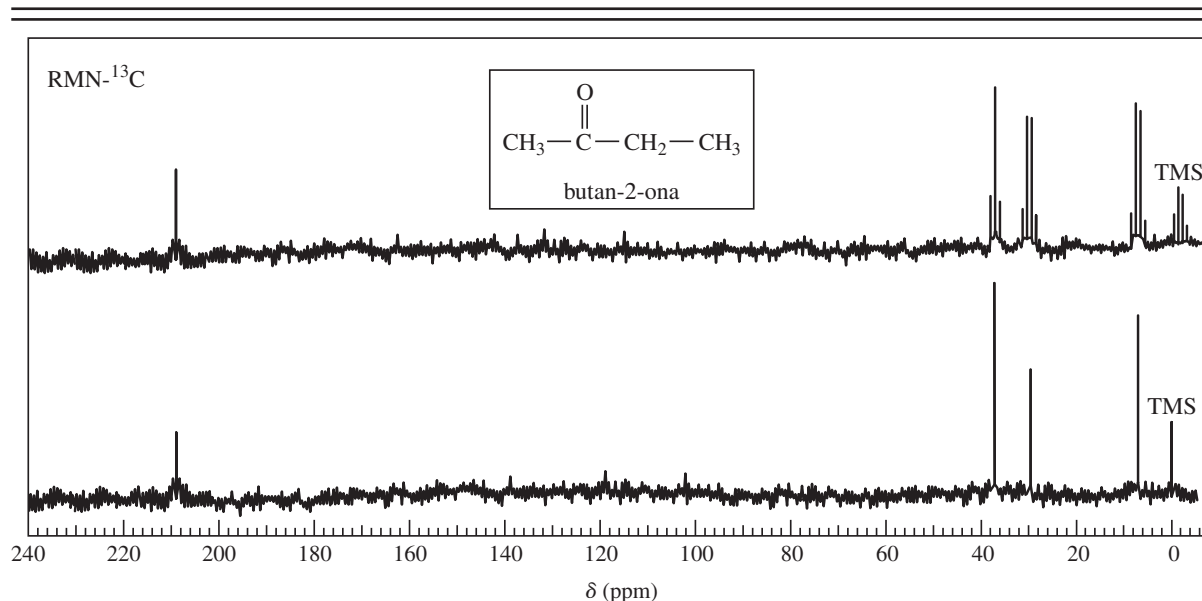


FIGURA 13-45
Espectros de RMN- ^{13}C desacoplados fuera de resonancia (superior) y totalmente desacoplado (inferior) de la butan-2-ona.

ellos. Aplica la regla de $N + 1$, por lo que un átomo de carbono con un protón (un metino) aparece como un doblete, un carbono con dos protones unidos (un metileno) da un triplete, y un carbono de metilo se separa en un cuarteto. Los espectros desacoplados fuera de resonancia son fáciles de reconocer por medio de la aparición del TMS como un cuarteto en 0 ppm, separado por los tres protones de cada grupo metilo.

El mejor procedimiento para obtener un espectro de RMN- ^{13}C es correr (o realizar) el espectro dos veces: Los singletes en el espectro totalmente desacoplado indican el número de tipos de átomos de carbono no equivalentes y sus desplazamientos químicos. Las multiplicidades de las señales en el espectro desacoplado fuera de resonancia indican el número de átomos de hidrógeno enlazados a cada átomo de carbono. Los espectros de ^{13}C con frecuencia dan dos señales, una totalmente desacoplada y la otra desacoplada fuera de resonancia. Si sólo se da una señal, por lo regular es totalmente desacoplada. La figura 13-45 muestra ambos espectros para la butan-2-ona.

PROBLEMA 13-26

- Muestre cuáles átomos de carbono corresponden con cuáles señales en el espectro de RMN- ^{13}C de la butan-2-ona (figura 13-45).
- Dibuje el espectro de RMN de protón que esperarías para la butan-2-ona. ¿Qué tan bien predicen los desplazamientos químicos de protón los desplazamientos químicos de carbono, usando la regla de “15 a 20 veces más grandes”?

PROBLEMA 13-27

Repita el problema 13-25, dibujando los espectros de ^{13}C desacoplados fuera de resonancia de los compuestos.

13-12F RMN de ^{13}C por DEPT

El **DEPT (ampliación sin distorsión por transferencia de polarización)** es una técnica reciente que proporciona la misma información que el desacoplamiento fuera de resonancia. El DEPT es más fácil de realizar en los espectrómetros modernos con transformada de Fourier controlados por computadora. EL DEPT da mejor sensibilidad y evita el traslape de multipletes debido a que todas las señales permanecen como singletes desacoplados.

Cada núcleo de ^{13}C está acoplado de manera magnética con los protones enlazados a él. En las circunstancias correctas, este acoplamiento magnético permite la transferencia de polarización de los protones al núcleo del carbono. El número de protones enlazados al núcleo de ^{13}C determina cómo ocurre esta transferencia de polarización. Un experimento de DEPT por lo regular incluye tres escaneos espectrales:

1. El escaneo desacoplado normal, en el que el tipo de núcleo de ^{13}C aparece como un singulete.
2. El escaneo por DEPT-90, en el que *sólo* aparecen los carbonos de CH (metino) enlazados a exactamente un protón.
3. El escaneo por DEPT-135, en el que por lo regular aparecen los grupos CH_3 (metilo) y los grupos CH (metino), y los grupos CH_2 dan señales negativas. Los carbonos que no están enlazados a protones no aparecen.

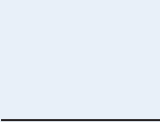
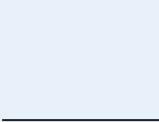
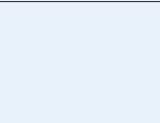
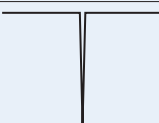
Como se muestra de manera gráfica en la tabla 13-4, esta información nos permite distinguir entre los carbonos enlazados a 0, 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno:

- Los carbonos sin Hs sólo aparecen en el espectro normal, pero no en el espectro por DEPT.
- Los carbonos del metino (CH) dan señales positivas normales en los tres espectros.
- Los carbonos del metileno (CH_2) dan señales normales en el espectro normal, ninguna señal en el espectro por DEPT-90, y señales negativas en el espectro por DEPT-135.
- Los carbonos del metilo (CH_3) dan señales normales en el espectro normal, ninguna señal en el espectro por DEPT-90, y señales normales en el espectro por DEPT-135.

La figura 13-46 muestra el espectro de RMN- ^{13}C desacoplado normal de la but-3-en-2-ona (a) más el espectro por DEPT-90 (b), y el espectro por DEPT-135 (c). Observe que el carbono del grupo carbonilo (C_b , sin protones) sólo aparece en el espectro normal. C_c , con 1 protón aparece de manera normal en todos los espectros. C_d , con dos protones, aparece como una señal negativa en el espectro por DEPT-135. C_a , el carbono del metilo con tres protones, desaparece en el espectro por DEPT-90 pero aparece como una señal normal en el espectro por DEPT-135.

TABLA 13-4

Resumen de los espectros por DEPT

	Tipo de ^{13}C	Protones	RMN- ^{13}C normal	DEPT-90	DEPT-135
cuaternario		0			
metino		1			
metileno		2			
metilo		3			

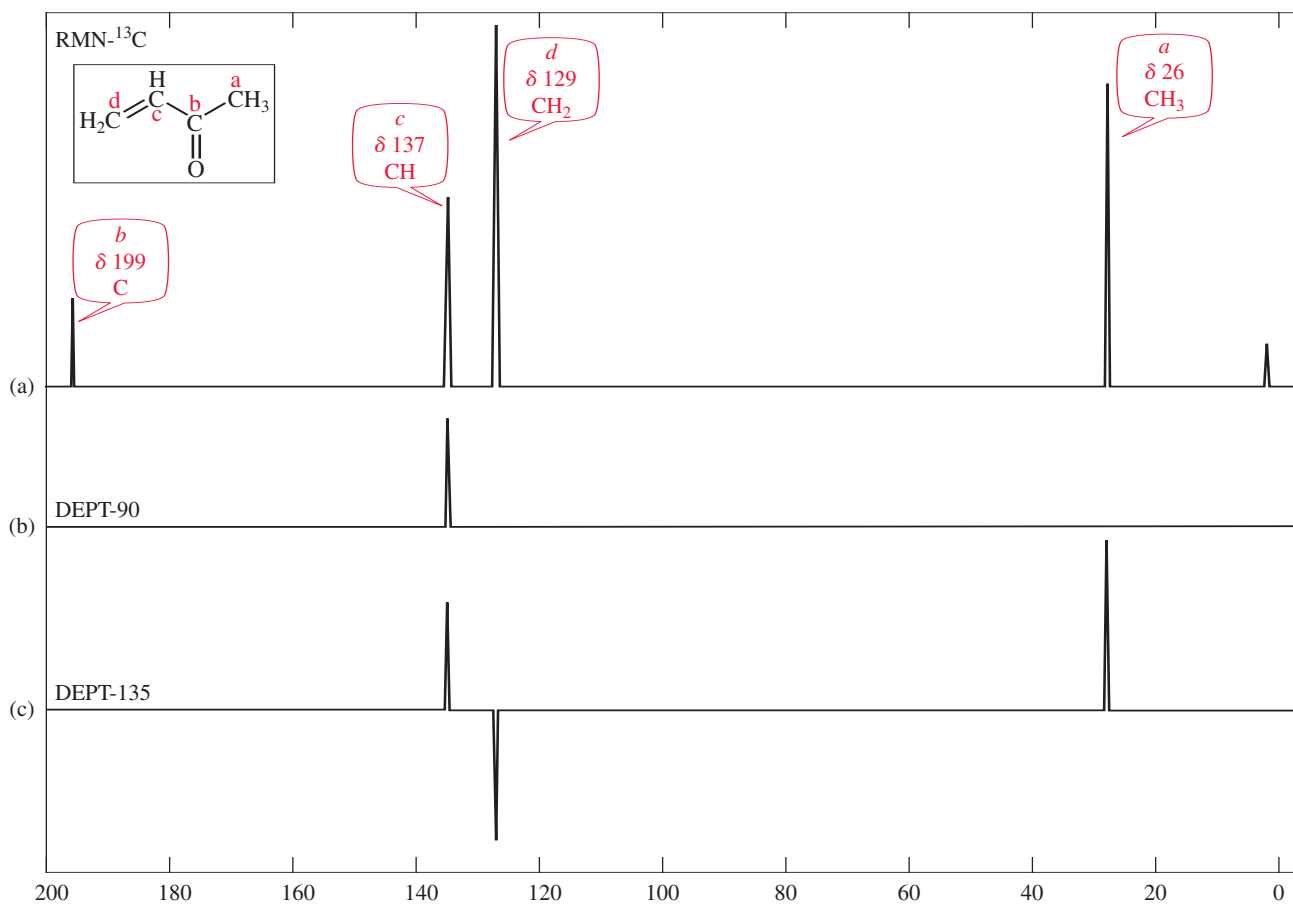
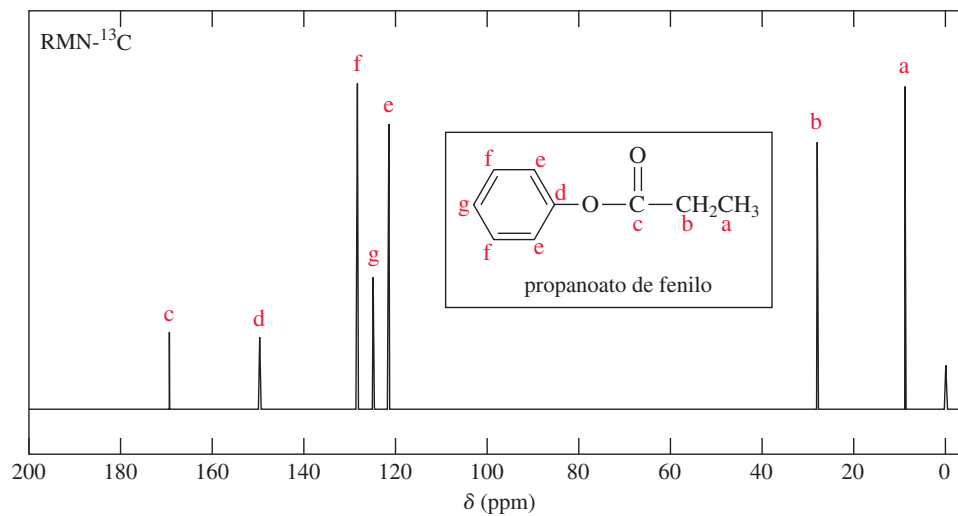


FIGURA 13-46
Espectro de RMN- ^{13}C y espectros por DEPT de la but-3-en-2-ona.

PROBLEMA 13-28

Aquí se muestra el espectro de RMN- ^{13}C estándar del propanoato de fenilo. Prediga la apariencia de los espectros por DEPT-90 y DEPT-135.



La interpretación de los espectros de RMN- ^{13}C emplea los mismos principios que la interpretación de los espectros de RMN- ^1H . De hecho, los espectros del carbono con frecuencia son más fáciles de interpretar. El espectro de RMN- ^{13}C proporciona la siguiente información:

1. El *número de señales diferentes* implica cuántos tipos distintos de carbonos están presentes.
2. Los *desplazamientos químicos* de estas señales sugieren qué tipos de grupos funcionales contienen estos átomos de carbono.
3. La *separación de señales* en el espectro desacoplado fuera de resonancia o los espectros por DEPT-90 y DEPT-135 indican cuántos protones están enlazados a cada átomo de carbono.

Por ejemplo, en el espectro de RMN- ^{13}C de la δ -valerolactona (figura 13-47), los grupos CH_2 en el espectro superior (desacoplado fuera de resonancia) están desdoblados en tripletes, pero aparecen como singuletes en el espectro inferior (totalmente desacoplado).

Consideremos cómo podría resolverse esta estructura, dado sólo el espectro de RMN- ^{13}C y la fórmula molecular. Como hemos visto en las figuras 13-41 y 13-42, la señal en 173 ppm es apropiada para un carbono de un grupo carbonilo. El espectro desacoplado fuera de resonancia muestra un singulete en 173 ppm, lo que implica que no hay hidrógenos enlazados al carbono del grupo carbonilo.

El desplazamiento químico de la siguiente absorción es alrededor de 70 ppm. Ésta es casi 20 veces el desplazamiento químico de un protón en un carbono enlazado a un elemento electronegativo. La fórmula molecular implica que el elemento electronegativo debe ser oxígeno. Dado que la señal en 70 ppm es un triplete en el espectro desacoplado fuera de resonancia, este carbono debe ser un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$).



13-13

Interpretación de los espectros de RMN de carbono

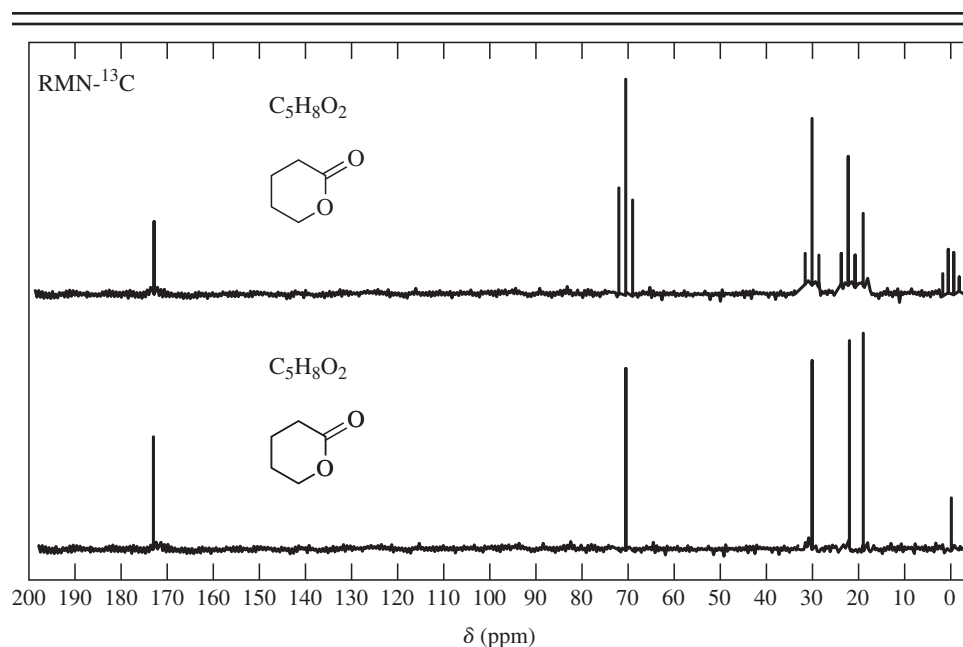
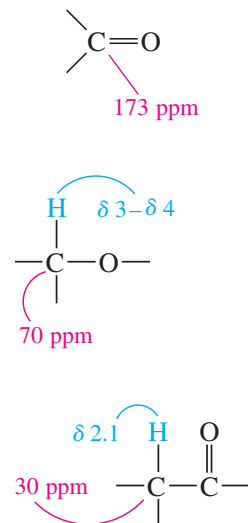
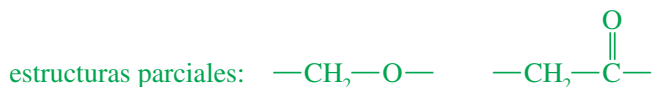
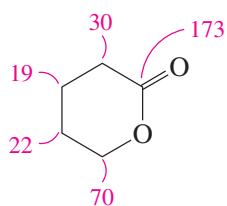
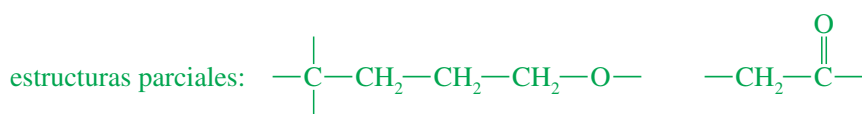


FIGURA 13-47
Espectros desacoplado fuera de resonancia y totalmente desacoplado de la δ -valerolactona, fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$.

La señal en 30 ppm corresponde a un átomo de carbono enlazado a un grupo carbonilo. Recuerde que un protón en un carbono adyacente a un grupo carbonilo absorbe alrededor de 2.1 ppm, y esperamos que el carbono tenga un desplazamiento químico de casi 15 a 20 veces más grande. Este átomo de carbono es un grupo metileno, como se muestra por medio del triplete en el espectro desacoplado fuera de resonancia.



Las dos señales en 19 y 22 ppm son de los átomos de carbono que no están enlazados de manera directa a algún grupo desprotegido, aunque el carbono en 22 ppm probablemente esté más cercano a uno de los átomos de oxígeno. Éstos también son tripletes en el espectro desacoplado por resonancia y corresponden a los grupos metileno. Podemos proponer:

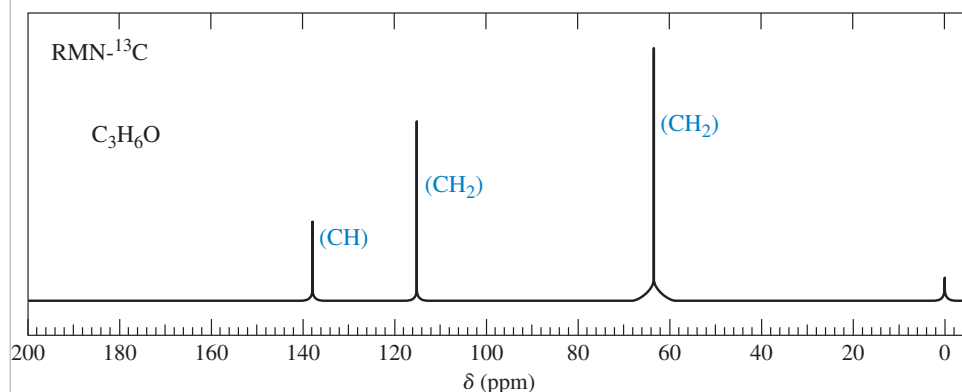


La fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ implica la presencia de dos elementos de insaturación. El grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) representa uno, pero no hay más grupos carbonilo ni átomos de carbono de alqueno doblemente enlazados. El otro elemento de insaturación debe ser un anillo. La combinación de las estructuras parciales en un anillo da la estructura completa.

En los siguientes problemas, sólo se dan los espectros totalmente desacoplados. En los casos donde se dispone de espectros fuera de resonancia o por DEPT, el número de protones está dado por cada átomo de carbono: ya sea de cero (C), uno (CH), dos (CH_2) o tres (CH_3).

PROBLEMA 13-29

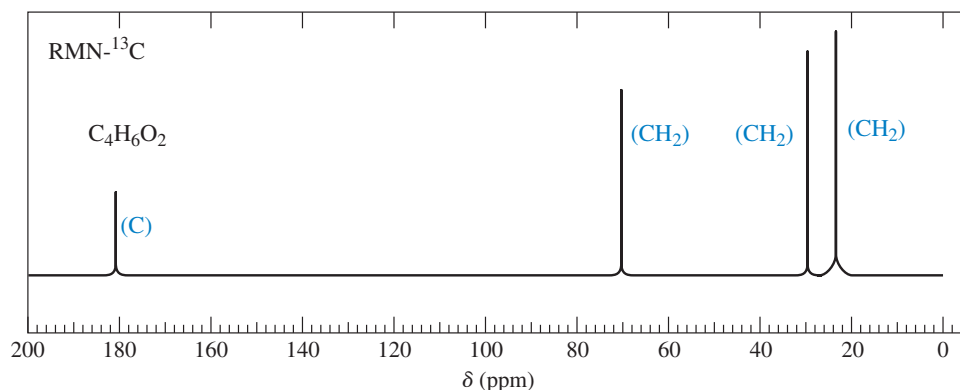
Se encontró una botella de bromuro de alilo que contenía una gran cantidad de una impureza. Una destilación cuidadosa separó la impureza, la cual tiene una fórmula molecular de $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$. Se obtuvo el siguiente espectro de RMN- ^{13}C de la impureza:



- Proponga una estructura para esta impureza.
- Asigne las señales en el espectro de RMN- ^{13}C para los átomos de carbono en la estructura.
- Sugiera cómo surgió esta impureza en la muestra de bromuro de alilo.

PROBLEMA 13-30

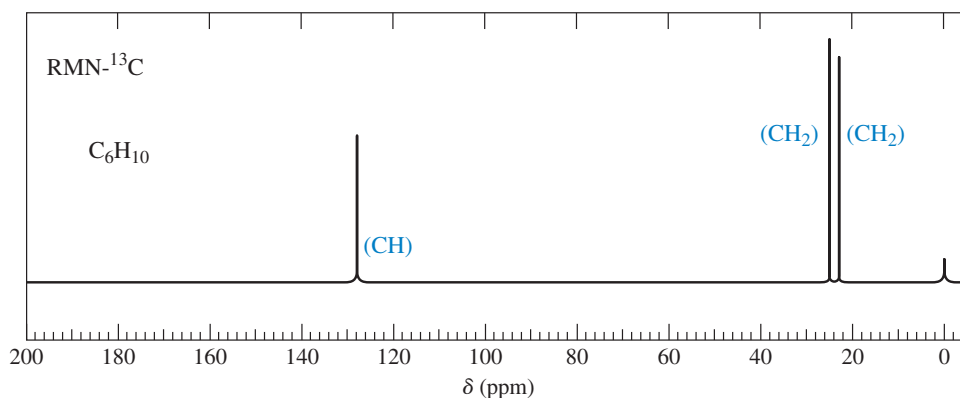
Un estudiante titulado sin experiencia preparó algo de ácido 4-hidroxibutanoico. Obtuvo un rendimiento excelente de un compuesto distinto, cuyo espectro de RMN- ^{13}C se muestra aquí.



- Proponga una estructura para este producto.
- Asigne las señales en el espectro de RMN- ^{13}C para los átomos de carbono en la estructura.

PROBLEMA 13-31

Una estudiante de laboratorio estaba convirtiendo ciclohexanol a bromuro de ciclohexilo usando un equivalente de bromuro de sodio en un gran exceso de ácido sulfúrico concentrado. El producto principal que descubrió no era bromuro de ciclohexilo, sino un compuesto de fórmula C_6H_{10} que dio el siguiente espectro de RMN- ^{13}C :



- Proponga una estructura para este producto.
- Asigne las señales en el espectro de RMN- ^{13}C para los átomos de carbono en la estructura.
- Sugiera modificaciones en la reacción para obtener un mejor rendimiento de bromuro de ciclohexilo.

Cuando los químicos emplean la espectroscopia de RMN, hacen grandes esfuerzos para obtener el campo magnético lo más uniforme posible (con frecuencia homogénea dentro de una parte por mil millones). Colocan tubos pequeños de disoluciones homogéneas en el campo magnético y los giran para promediar cualquier variación restante en el campo magnético. Su objetivo es lograr que la muestra se comporte como si estuviera por completo en un solo punto en el campo magnético, con cada molécula sometida a exactamente el mismo campo magnético externo.

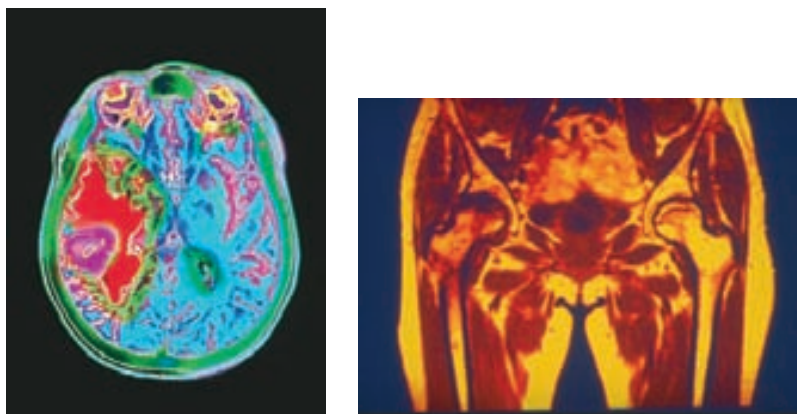
La **imagen por resonancia magnética nuclear** emplea el mismo efecto físico, pero sus objetivos son casi opuestos a los de la RMN química. En la técnica de imagen por RMN, se coloca una muestra heterogénea (por lo regular un cuerpo humano vivo) en el campo magnético de un imán superconductor de gran calibre. El campo magnético no es uniforme a propósito, con un gradiente que sólo permite que los protones en un plano de la muestra estén en resonancia a cualquier tiempo. Al emplear una combinación de gradiente del campo y técnicas de

13-14

Imagen por resonancia magnética nuclear

■ FIGURA 13-48

(a) IRM (imagen por resonancia magnética) de un cerebro humano que muestra un tumor metastásico en un hemisferio. (b) IRM de la región pélvica que muestra un daño severo en una cadera artrítica.



La señal de ^{31}P de los fosfatos en las células y los tejidos puede seguirse por medio de la espectroscopia de RMN- ^{31}P . Esta técnica ha sido empleada para el estudio de los efectos del ejercicio y la falta de oxígeno en el metabolismo de los ésteres de fosfato como el ATP.

transformada de Fourier sofisticadas, el instrumento puede observar de manera selectiva un punto, una línea o un plano dentro de la muestra. La computadora genera una imagen de un corte bidimensional a través de la muestra. Puede acumularse una sucesión de cortes en la computadora para obtener una gráfica tridimensional de las resonancias de los protones dentro del volumen de la muestra.

A la imagen de RMN médica por lo general se le llama **imagen por resonancia magnética (IRM o MRI por sus siglas en inglés)** para evitar el miedo común de la palabra *nuclear* y la falsa idea de que “nuclear” significa “radiactivo”. No hay nada radiactivo acerca de un espectrómetro de RMN. De hecho, la IRM es el método menos invasivo y menos peligroso que existe para tomar una imagen del interior del cuerpo. El único efecto secundario común es la claustrofobia de estar confinado dentro del anillo del imán de ancho calibre.

La IRM puede distinguir con facilidad tejidos acuosos, tejidos grasos, hueso, espacios de aire, sangre, etcétera, por medio de sus diferencias en composición y movimiento. Al usar los **tiempos de relajación** de los protones, la técnica se vuelve todavía más útil. En un campo magnético intenso, ligeramente más espines de los protones se alinean con el campo (el estado de menor energía) que contra él. Un pulso de radio frecuencia justo de la duración correcta invierte algunos espines, incrementando el número de espines orientados contra el campo magnético. Los espines se relajan de manera gradual a su estado normal en un periodo de unos cuantos segundos. Siguiendo el decaimiento inductivo libre, el espectrómetro mide qué tan rápido ocurre la relajación de los espines en cada pixel de la muestra.

La diferenciación de los tiempos de relajación se codifica por color o por intensidad en la imagen, dando información valiosa acerca de los tejidos involucrados. Por ejemplo, los tejidos cancerosos tienden a tener tiempos de relajación más largos que los tejidos normales correspondientes, por lo que los tumores se aprecian con rapidez en la imagen de RMN. La figura 13-48 muestra dos imágenes de RM reales: La primera imagen es un corte a través de la cabeza de un paciente que muestra un tumor cerebral. La segunda imagen es un corte a través de la región pélvica de otro paciente que muestra una cadera artrítica.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

PROBLEMAS DE ESPECTROSCOPIA

Ahora hemos aprendido a usar la espectroscopia IR y de RMN, al igual que la espectrometría de masas, para determinar las estructuras de compuestos orgánicos desconocidos. Estas técnicas por lo regular proporcionan una estructura única con baja probabilidad de error. Una parte principal del éxito de la interpretación espectral es el uso de una estrategia efectiva en vez de simplemente observar los espectros, esperando que algo evidente llame la atención. Un método sistemático debe tomar en cuenta las fortalezas y las debilidades de cada técnica. La siguiente tabla resume la información que ofrece cada técnica espectroscópica.

Resumen de la información que ofrece cada tipo de espectroscopia

	MS	IR	NMR
masa molecular	✓		
fórmula molecular	✓ (EMAR)		
heteroátomos	✓	H	S
grupos funcionales	S	✓	H
sustituyentes alquilo	S		✓

Notas: ✓, por lo regular proporciona esta información.

H, por lo regular proporciona información útil.

S, en ocasiones proporciona información útil.

Podemos resumir cómo podría actuar usted al identificar un compuesto desconocido, pero el proceso real depende de lo que ya conoce acerca de la química del compuesto y de lo que aprende a partir de cada espectro. Realice siempre el proceso con papel, lápiz y borrador para que pueda dar seguimiento a los números de masa, las fórmulas, los grupos funcionales posibles y los esqueletos de carbono.

1. *Espectro de masas.* Busque un ion molecular y determine una masa molecular tentativa. La mayoría de los compuestos que no contienen nitrógeno mostrarán un ion molecular con número par y la mayoría de los fragmentos con número impar. Recuerde que algunos compuestos (por ejemplo, los alcoholes) pueden fallar para dar un ion molecular visible. Si la masa molecular es impar, con algunos fragmentos con número par, considere un átomo de nitrógeno. Si está disponible un EMAR, compare la masa “exacta” con las tablas para encontrar una fórmula molecular con una masa cercana al valor experimental.

Busque cualquier cosa inusual o característica acerca del espectro de masas: ¿El pico $M+2$ del ion precursor parece mayor que el pico $M+1$? Podría contener S, Cl o Br. ¿Hay un espacio vacío y un pico en 127 característicos del yodo?

Aunque podría observar los patrones de fragmentación del EM para ayudarse a determinar la estructura, esto consume más tiempo que pasar a los demás espectros. Puede verificar los patrones de fragmentación con mayor facilidad una vez que tenga una estructura propuesta.

2. *Espectro de infrarrojo.* Busque las bandas del O—H, N—H o $\equiv$ C—H en la región de 3300 cm^{-1} . ¿Hay bandas del C—H saturado a la derecha de 3000 cm^{-1} ? ¿Bandas del =C—H insaturado a la izquierda de 3000 cm^{-1} ? También busque el estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ o del $\text{C}\equiv\text{N}$ alrededor de 2200 cm^{-1} y el estiramiento del $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ o $\text{C}=\text{N}$ entre 1600 y 1800 cm^{-1} . La posición exacta de la banda, más otras características (intensidad, ampliación), deben ayudarlo a determinar los grupos funcionales. Por ejemplo, una banda amplia del O—H centrada en 3000 cm^{-1} del estiramiento del C—H podría implicar un grupo ácido carboxílico, —COOH.

La combinación del IR y de un ion molecular impar en el espectro de masas debe confirmar aminas, amidas y nitrilos. Una absorción intensa del —OH de alcohol en el IR podría sugerir que el ion molecular aparente en el espectro de masas podría estar por abajo de 18 unidades a partir de la pérdida de agua.

3. *Espectro de resonancia magnética nuclear.* Primero, considere el número de señales y sus desplazamientos químicos. Busque protones muy desprotegidos, como ácidos carboxílicos (δ 10 a δ 12), aldehídos (δ 9 a δ 10) y protones aromáticos (δ 7 a δ 8). Señales moderadamente desprotegidas podrían sugerir protones vinílicos (δ 5 a δ 6) o protones en un carbono enlazados a un átomo electronegativo como oxígeno o un halógeno (δ 3 a δ 4). Una señal alrededor de δ 2.1 a δ 2.5 podría ser un protón acetilénico o un protón en un carbono adyacente a un grupo carbonilo, un anillo de benceno o un grupo vinilo.

Estas posibilidades deben comprobarse para ver cuáles son consistentes con el espectro de IR. Las integraciones de las señales deben revelar los números relativos de protones responsables de estas señales. Por último, deben analizarse los patrones de desdoblamiento espín-espín para sugerir las estructuras de los grupos alquilo presentes.

Si se dispone del espectro de RMN- ^{13}C , use el número de señales y sus desplazamientos químicos para dar información sobre cuántos tipos de átomos de carbonos están presentes y sus entornos químicos posibles, consistentes con los grupos funcionales sugeridos por el espectro de IR.

Una vez que ha considerado todos los espectros, debe haber una o dos estructuras tentativas. Cada estructura debe comprobarse para ver si representa las características principales de todos los espectros.

- ¿Son la masa molecular y la fórmula de la estructura tentativa consistentes con la aparición (o la ausencia) del ion molecular en el espectro de masas? ¿Hay picos en el espectro de masas que correspondan a los productos de fragmentación esperados?

(Continúa)

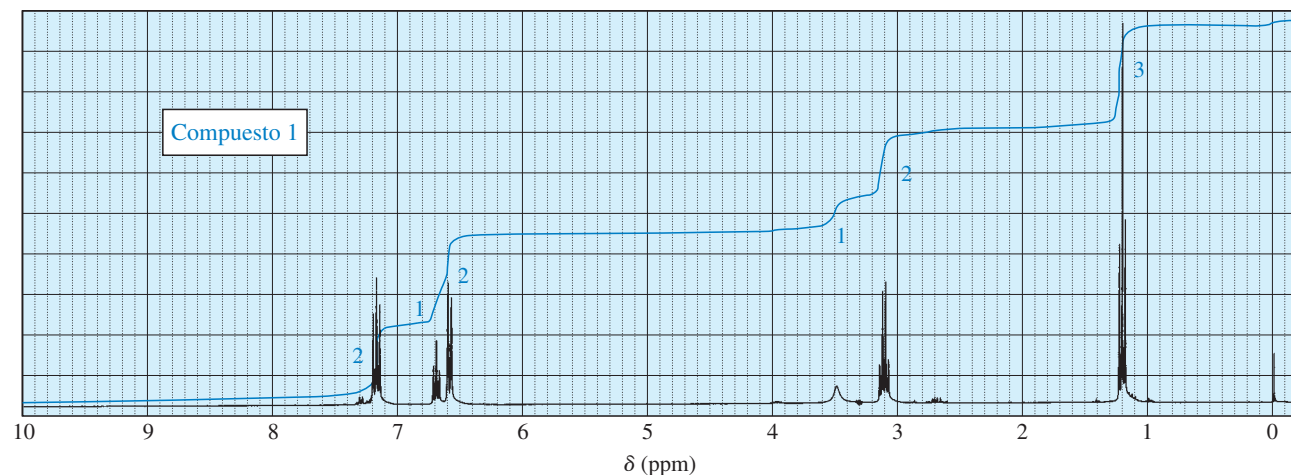
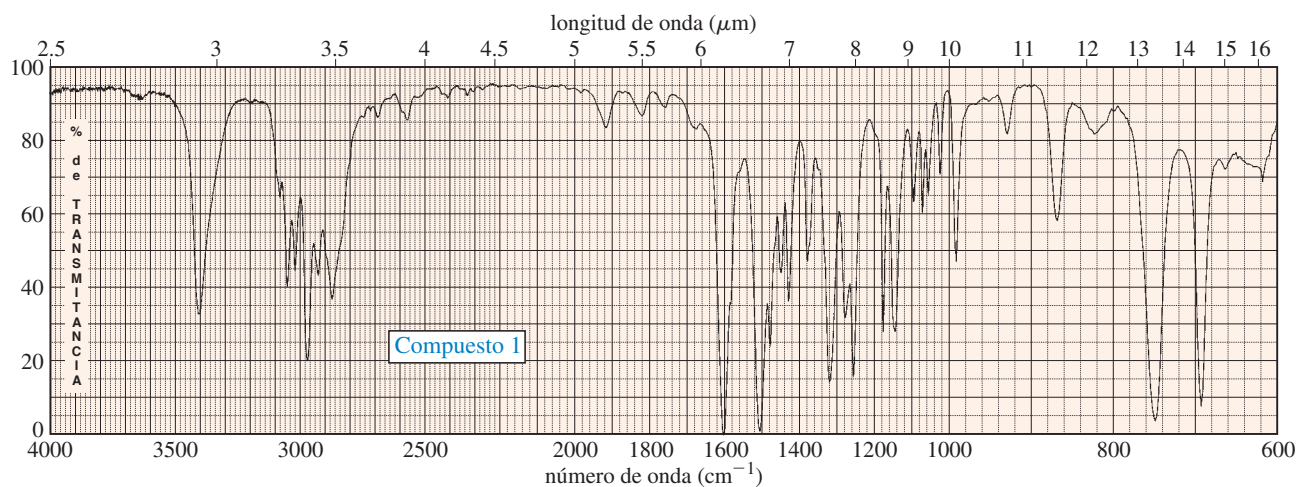
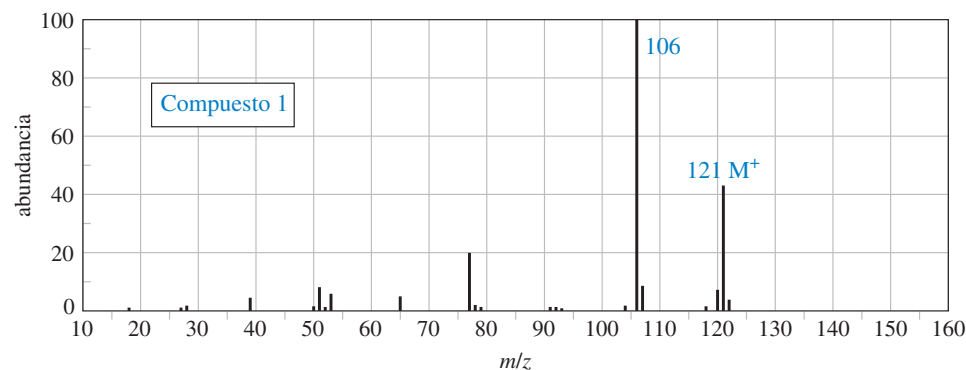
- La estructura tentativa explica cada una de las frecuencias de los estiramientos característicos en el espectro de infrarrojo? ¿Representa cualquier desplazamiento de las frecuencias de sus posiciones usuales?
- ¿La estructura tentativa representa cada protón (o carbono) en el espectro de RMN? ¿También representa los desplazamientos químicos observados y los patrones de desdoblamiento espín-espín?

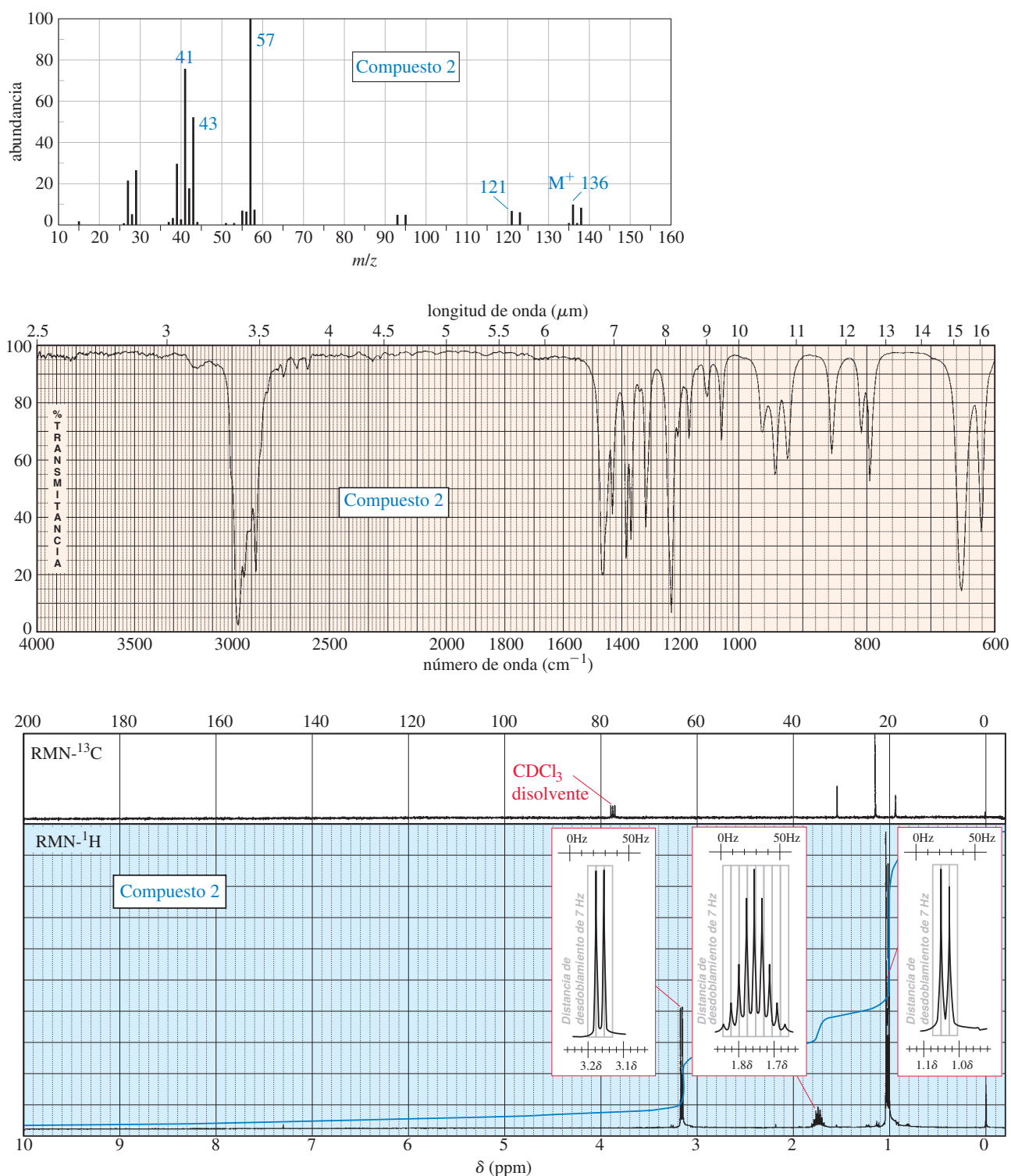
Si la estructura tentativa representa de manera exitosa todas estas características de los espectros, puede estar seguro de que es la correcta.

PROBLEMA 13-32 (RESUELTO PARCIALMENTE)

Se dan los conjuntos de espectros para dos compuestos. Para cada conjunto,

- (1) Observe cada espectro de manera individual y presente las características estructurales que pueda determinar a partir de ese espectro.
- (2) Observe el conjunto de espectros como un grupo y proponga una estructura tentativa.
- (3) Verifique que su estructura tentativa represente las características principales de cada espectro. La solución para el compuesto 1 se da al final del problema, pero avance tanto como pueda antes de ver la solución.





Solución para el Compuesto 1:

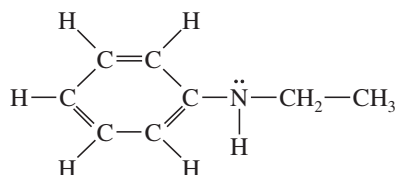
Espectro de masas: el EM muestra una masa molecular impar en 121 y un fragmento grande con número par en 106. Estas características pueden indicar la presencia de un átomo de nitrógeno.

Espectro infrarrojo: el IR muestra una banda pronunciada alrededor de 3400 cm^{-1} , posiblemente el N—H de una amina o el $\equiv\text{C—H}$ de un alquino terminal. Debido a que el EM sugiere un átomo de nitrógeno y no hay otra evidencia de un alquino (no hay estiramiento del $\text{C}\equiv\text{C}$ alrededor de 2200 cm^{-1}), la absorción en 3400 cm^{-1} probablemente es un enlace N—H. Las absorciones del =C—H insaturado sobre 3000 cm^{-1} , combinado con un estiramiento del C=C aromático alrededor de 1600 cm^{-1} , indica un anillo aromático.

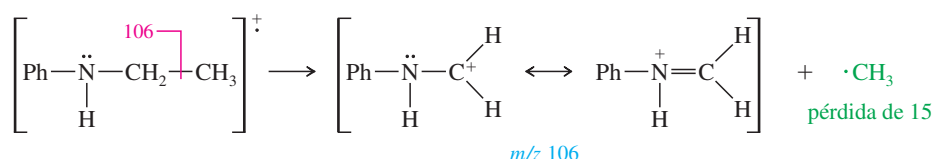
(Continúa)

Espectro de RMN: la RMN muestra un desdoblamiento complejo en la región aromática, probablemente a partir de un anillo de benceno. La integral total de 5 sugiere que el anillo es monosustituido. Parte de la absorción aromática se desplaza a campo alto de δ 7.2, lo que sugiere que el sustituyente en el anillo de benceno es un grupo donador de densidad electrónica pi como una amina o un éter. Se observa un grupo etilo (área total de 5) en δ 1.2 y δ 3.1, apropiado para los protones en un átomo de carbono enlazado a nitrógeno. Un singulete amplio de área 1 aparece en δ 3.5, que probablemente resulta del N—H observado en el espectro de IR. Al combinar esta información, proponemos un átomo de nitrógeno enlazado a un átomo de hidrógeno, un anillo de benceno o un grupo etilo. La masa molecular total para esta estructura sería de 121, de acuerdo con el ion molecular en el espectro de masas.

Estructura propuesta para el compuesto 1



La estructura propuesta muestra un anillo aromático con 5 protones, lo cual explica las señales aromáticas en la RMN y el C=C en 1600 cm^{-1} y el =C—H sobre 3000 cm^{-1} en el IR. El anillo aromático está enlazado a un grupo —NHR donador de densidad electrónica, lo cual explica la masa molecular impar, la absorción del N—H en el IR y las señales aromáticas desplazadas sobre δ 7.2 en la RMN. El grupo etilo enlazado al nitrógeno explica las señales de etilo en la RMN, desprotegidas a δ 3.1 por el átomo de nitrógeno. El pico base en el EM ($M - 15 = 106$) se explica por la pérdida de un grupo metilo para formar un catión estabilizado por resonancia:



13 Glosario

acoplamiento magnético Núcleos que están lo suficientemente cerca que sus campos magnéticos influyen entre sí, lo que resulta en un desdoblamiento espín-espín. (p. 578)

átomos diastereotópicos Núcleos que ocupan posiciones diastereoméricas. La prueba de reemplazo para los átomos diastereotópicos forma diastéromeros. Los núcleos diastereotópicos pueden distinguirse por medio de la RMN y pueden acoplarse entre sí a menos que sean **experimentalmente equivalentes**. (p. 591)

átomos químicamente equivalentes Átomos que no pueden distinguirse de manera química. Las pruebas de reemplazo para los átomos químicamente equivalentes forman compuestos idénticos. (p. 574)

campo alto A un valor más alto del campo magnético aplicado, hacia la derecha (valores menores de δ) en el espectro de RMN. Mientras más protegido esté un núcleo, absorbe más hacia campo alto. (p. 566)

campo bajo A un valor menor del campo magnético aplicado, hacia la izquierda (valores mayores de δ) en el espectro de RMN. Mientras más desprotegido esté un núcleo, absorbe más hacia campo bajo. (p. 566)

campo magnético inducido Campo magnético establecido por el movimiento de los electrones en una molécula (o en un alambre) en respuesta a la aplicación de un campo magnético externo. (p. 564)

constante de acoplamiento (J) Distancia (en hertzios) entre dos picos adyacentes de un multiplete. (p. 584)

DEPT (Ampliación sin distorsión por transferencia de polarización) Método que realiza varios experimentos de ^{13}C con diferentes secuencias de pulsos de tal manera que los átomos de carbono aparecen de forma diferente dependiendo de si están enlazados a 0, 1, 2 o 3 protones. (p. 606)

desacoplamiento de espines Eliminación del desdoblamiento espín-espín por medio de la irradiación constante de un tipo de núcleos en su frecuencia de resonancia. (p. 605)

desacoplamiento fuera de resonancia Técnica empleada en la RMN- ^{13}C en la que sólo los protones directamente enlazados a un átomo de carbono ocasionan un desdoblamiento espín-espín. (p. 605)

desdoblamiento complejo Desdoblamiento de la señal por dos o más tipos distintos de protones con constantes de acoplamiento diferentes. (p. 587)

desdoblamiento espín-espín (acoplamiento magnético) Interacción de los campos magnéticos de dos o más núcleos, por lo regular a través de los enlaces que los conecta. El desdoblamiento espín-espín convierte una sola señal a un **multiplete**, un conjunto de picos. (p. 578)

desplazamiento químico Diferencia (en ppm) entre la frecuencia de resonancia del protón (o núcleo de carbono) que se está observando y la del tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos por lo regular se dan en la escala δ (delta), en partes por millón a campo bajo respecto al TMS. (p. 567)

desprotegido Átomo enlazado a un grupo que atrae parte de la densidad electrónica alrededor del núcleo. Las absorciones de los núcleos desprotegidos se mueve a campo bajo, lo que resulta en desplazamientos químicos más grandes. (p. 565)

espectroscopia con transformada de Fourier Espectroscopia que involucra la recolección de decaimientos transitorios (que contiene todas las frecuencias de resonancia distintas) y que convierte los decaimientos transitorios promediados en un espectro empleando la transformada matemática de Fourier. (p. 602)

decaimiento transitorio (decaimiento inductivo libre o FID): señal que resulta cuando se irradian muchos núcleos por medio de un pulso de energía y preceden a sus frecuencias de resonancia

espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) Forma de espectroscopia que mide la absorción de la energía de una radiofrecuencia por los núcleos en un campo magnético. La energía absorbida ocasiona transiciones de los espines nucleares. (p. 561)

resonancia magnética de carbono (RMN- ^{13}C , RMC): RMN del isótopo de ^{13}C del carbono. (p. 601)

resonancia magnética de protón (RMN- ^1H , RMP): RMN de los protones. (p. 561)

imagen por resonancia magnética (IRM) Término médico para la imagen de RMN, que evita la palabra *nuclear*. Uso de los gradientes del campo en un imán de gran calibre para escanear cortes bidimensionales del cuerpo de un paciente. (p. 611)

integración Medición del área bajo una señal, proporcional al número de protones que dan origen a esa señal. (p. 576)

momento magnético Magnitud de un campo magnético nuclear, caracterizado por la razón giromagnética γ (p. 561)

multiplete Grupo de picos que resultan del desdoblamiento espín-espín de la señal de un solo tipo de núcleo. Un **doblete** tiene dos picos, un **triplete** tiene tres picos, un **cuarteto** tiene cuatro picos, etcétera. (p. 580)

núcleos experimentalmente equivalentes Núcleos que no son químicamente equivalentes, pero que absorben casi en el mismo desplazamiento químico y no se resuelven. Los núcleos que absorben en el mismo desplazamiento químico no pueden acoplarse entre sí, ya sean químicamente o experimentalmente equivalentes. (p. 575)

protegido Rodeado por electrones cuyo campo magnético inducido se opone al campo magnético aplicado externo. El campo magnético efectivo en el núcleo protegido es menor que el campo magnético aplicado. (p. 564)

razón giromagnética (γ) Medida de las propiedades magnéticas de un núcleo. La frecuencia de resonancia (ν) está dada por la ecuación $\nu = \gamma B_{\text{eff}}/2\pi$, donde B_{eff} es el campo magnético efectivo en el núcleo. La razón giromagnética de un protón es de $26,753 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}$. La razón giromagnética de un núcleo de ^{13}C es de $6728 \text{ seg}^{-1} \text{ gauss}^{-1}$. (p. 563)

regla de N + 1 Señal que está siendo desdoblada por N protones equivalentes vecinos y se observa como en un multiplete con $N + 1$ picos. (p. 580)

tiempo de relajación Medida de qué tan lento regresan los espines nucleares a su estado normal después de un pulso de RF cerca de su frecuencia de resonancia. De manera alterna, la tarde después de un examen de química orgánica. (p. 612)

TMS Tetrametilsilano, un estándar de RMN cuya absorción está definida como de 80.00 (p. 567)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 13

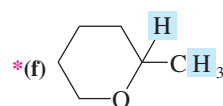
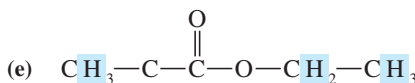
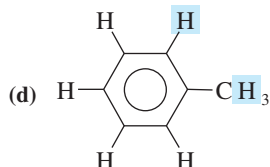
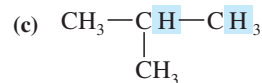
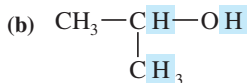
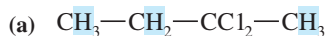
1. Dar la estructura, determinar cuáles protones son equivalentes y cuáles no lo son; predecir el número de señales y sus desplazamientos químicos aproximados.
2. Dar los desplazamientos químicos de las absorciones, sugerir los tipos probables de protones.
3. Emplear las integraciones para determinar los números relativos de los distintos tipos de protones.
4. Predecir cuáles protones en la estructura se acoplarán de manera magnética, y predecir el número de picos y las constantes de acoplamiento aproximadas de sus multipletes.
5. Emplear los patrones de desdoblamiento espín-espín para determinar la estructura del alquilo y los demás grupos.
6. Dibujar las características generales del espectro de RMN de un compuesto dado.
7. Predecir el número de señales y los desplazamientos químicos aproximados de los átomos de carbono en un compuesto dado. Dados los desplazamientos químicos de las absorciones de ^{13}C , sugerir los tipos probables de carbonos.
8. Emplear los espectros de ^{13}C desacoplados fuera de resonancia y por DEPT para determinar el número de hidrógenos enlazados a un carbono dado.
9. Combinar los desplazamientos químicos, las integrales y los patrones de desdoblamiento espín-espín en el espectro de RMN con la información de los espectros de infrarrojo y de masas para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos.

Problemas de estudio

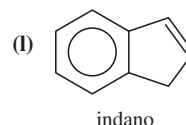
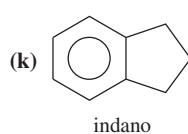
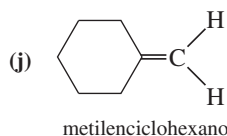
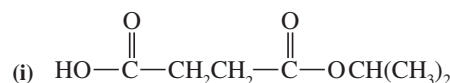
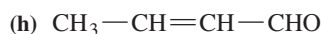
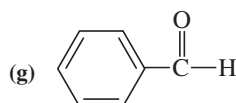
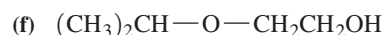
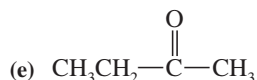
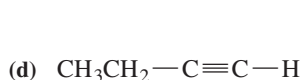
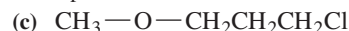
- 13-33** Un compuesto desconocido tiene la fórmula molecular $C_9H_{11}Br$. Su espectro de RMN de protón muestra las siguientes absorciones:
 singlete, δ 7.1, integral de 44 mm
 singlete, δ 2.3, integral de 130 mm
 singlete, δ 2.2, integral de 67 mm

Proponga una estructura para este compuesto.

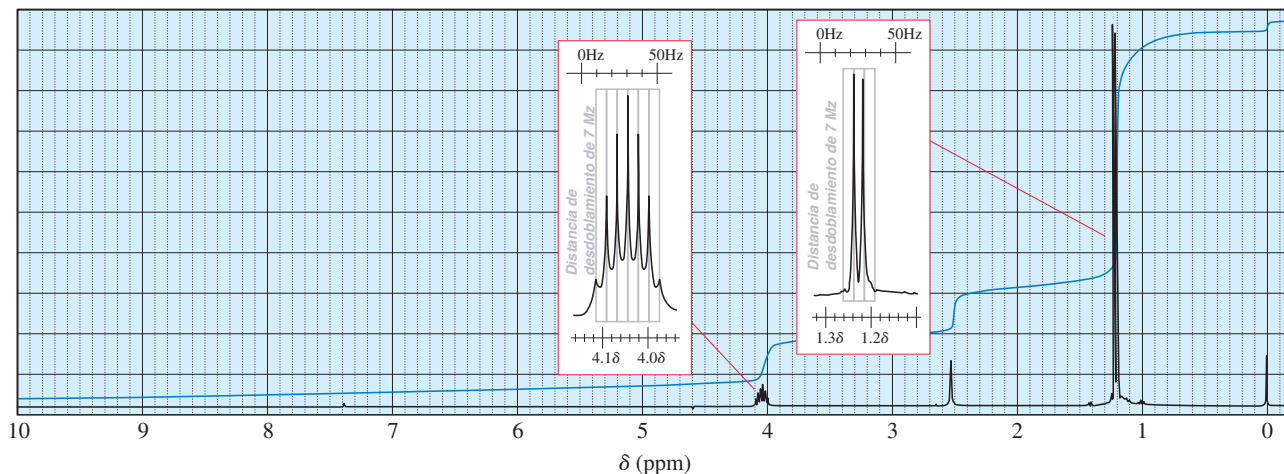
- 13-34** Prediga la multiplicidad (número de picos como resultado del desdoblamiento) y el desplazamiento químico para cada protón sombreado en los siguientes compuestos.



- 13-35** Prediga los desplazamientos químicos aproximados de los protones en los siguientes compuestos.



- 13-36** El siguiente espectro de RMN de protón es el de un compuesto de fórmula molecular C_3H_8O .



- (a) Proponga una estructura para este compuesto.

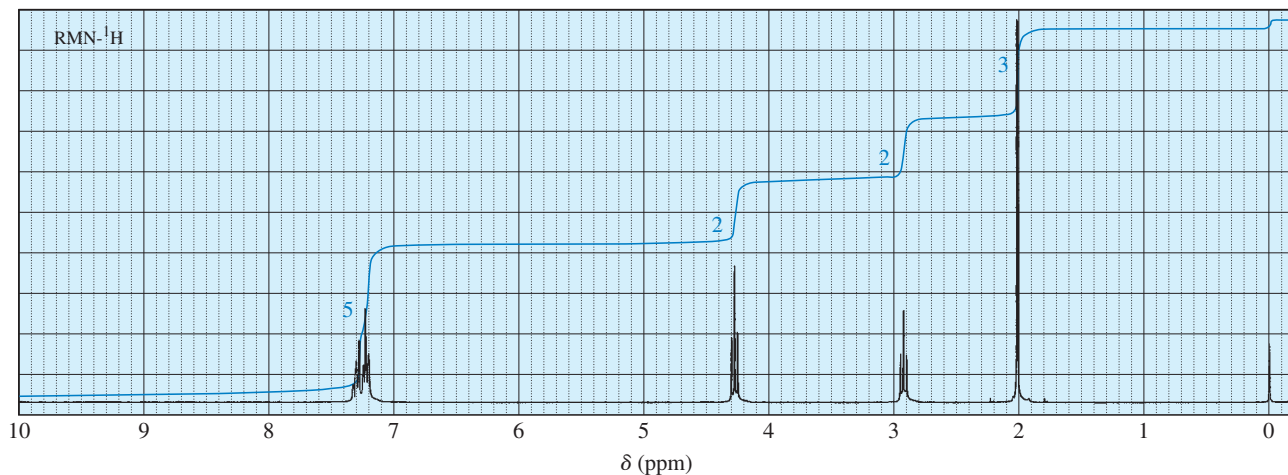
- (b) Asigne las señales para mostrar cuáles protones dan origen a cuáles señales en el espectro.

- 13-37** Usando un espectrómetro de 60 MHz, un químico observa la siguiente absorción:

doblete, $J = 7$ Hz, en δ 4.00

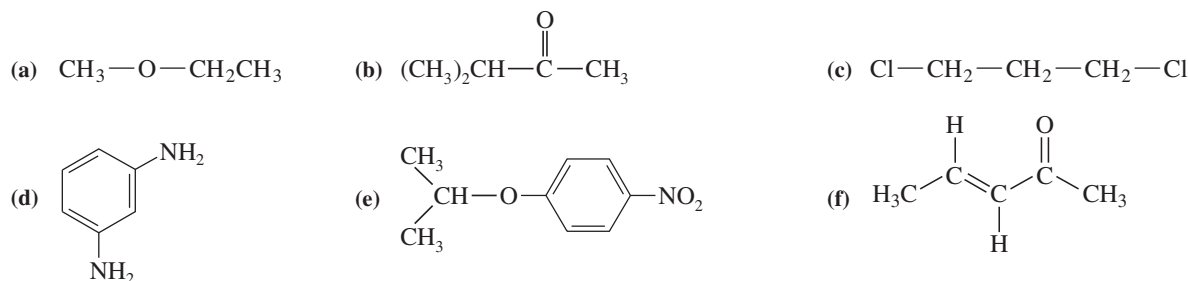
- (a) ¿Cuál sería el desplazamiento químico (δ) en el espectro de 300 MHz?
 (b) ¿Cuál sería el valor de la constante de acoplamiento J en el espectro de 300 MHz?
 (c) ¿A cuántos hertzios de la señal del TMS está esta absorción en el espectro de 60 MHz?, ¿en el espectro de 300 MHz?

- 13-38** Un compuesto ($C_{10}H_{12}O_2$) cuyo espectro se muestra aquí se aisló a partir de una mezcla de reacción que contenía 2-feniletanol y ácido acético.

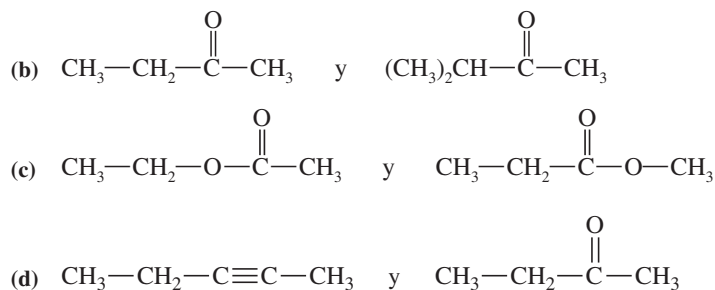


- (a) Proponga una estructura para este compuesto.
 (b) Asigne las señales para mostrar cuáles protones dan origen a cuáles señales en el espectro.

- 13-39** Dibuje sus predicciones de los espectros de RMN de protón de los siguientes compuestos.



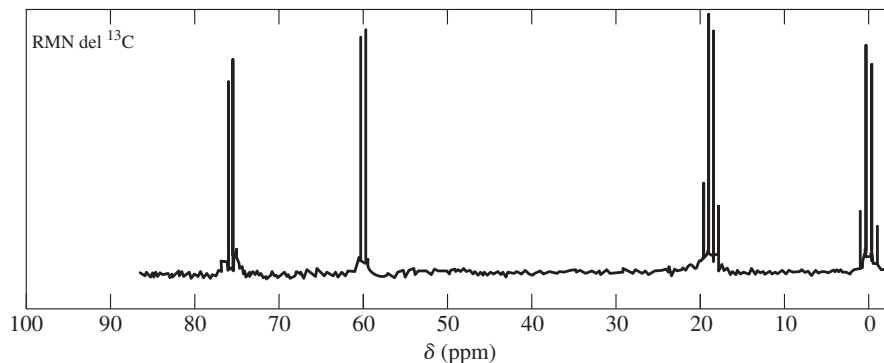
- 13-40** Indique de manera precisa cómo emplearía los espectros de RMN de protón para distinguir entre los siguientes pares de compuestos.



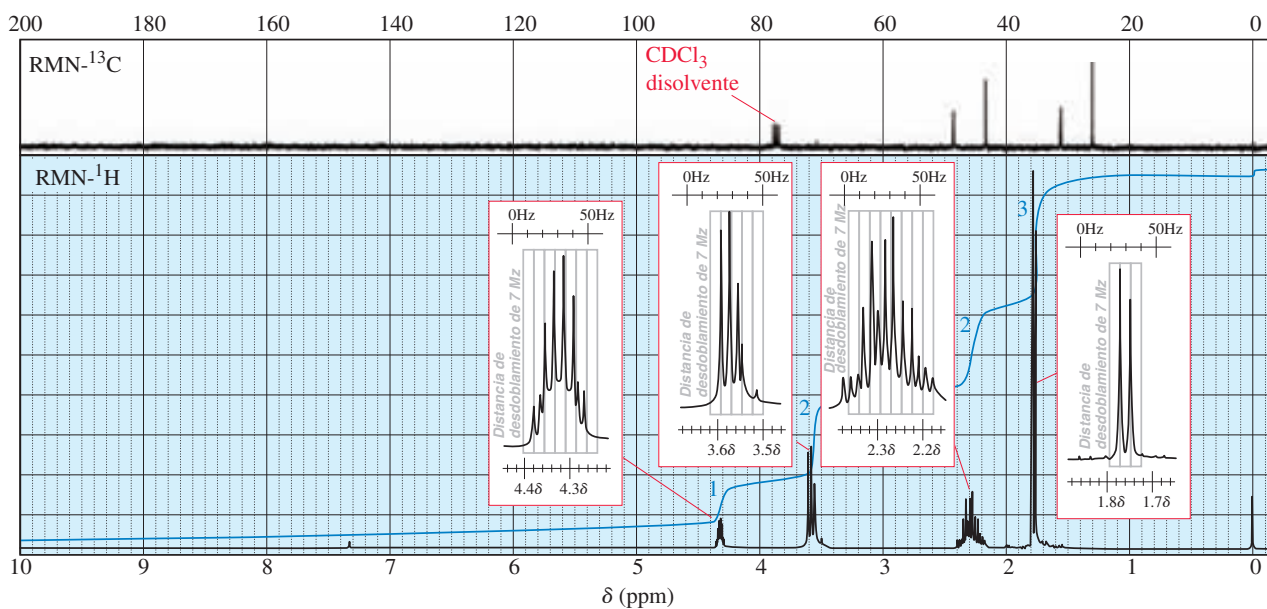
- 13-41** Para cada compuesto mostrado abajo,
- (1) Dibuje el espectro de RMN- ^{13}C (totalmente desacoplado, con un singulete para cada tipo de carbono), que muestre los desplazamientos químicos aproximados.
 - (2) Muestre la multiplicidad esperada para cada señal en el espectro desacoplado fuera de resonancia.
 - (3) Dibuje el patrón esperado empleando las técnicas de DEPT-90 y DEPT-135.



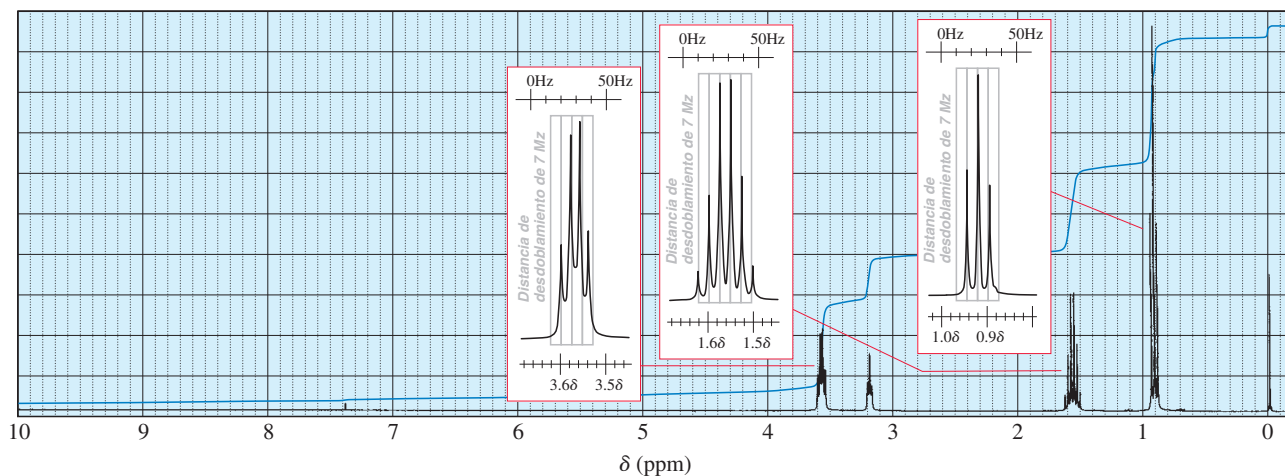
- 13-42** El siguiente espectro de RMN de carbono desacoplado fuera de resonancia se obtuvo a partir de un compuesto de fórmula $C_3H_5Cl_3$. Proponga una estructura para este compuesto y muestre cuáles átomos de carbono dan origen a cuáles señales en el espectro.



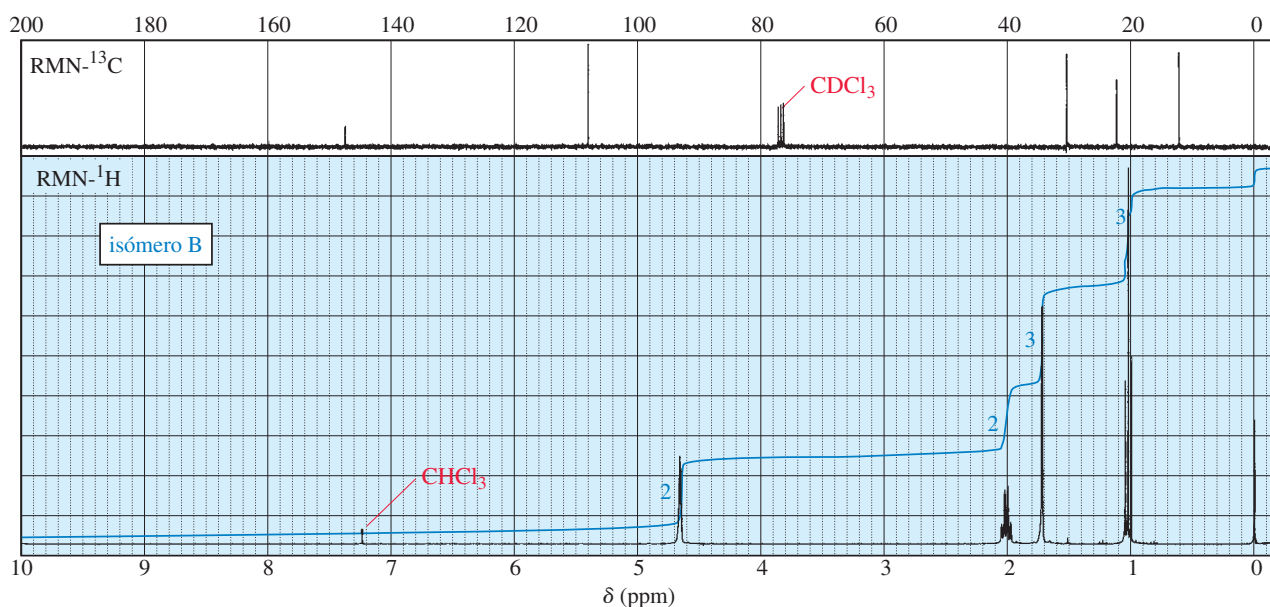
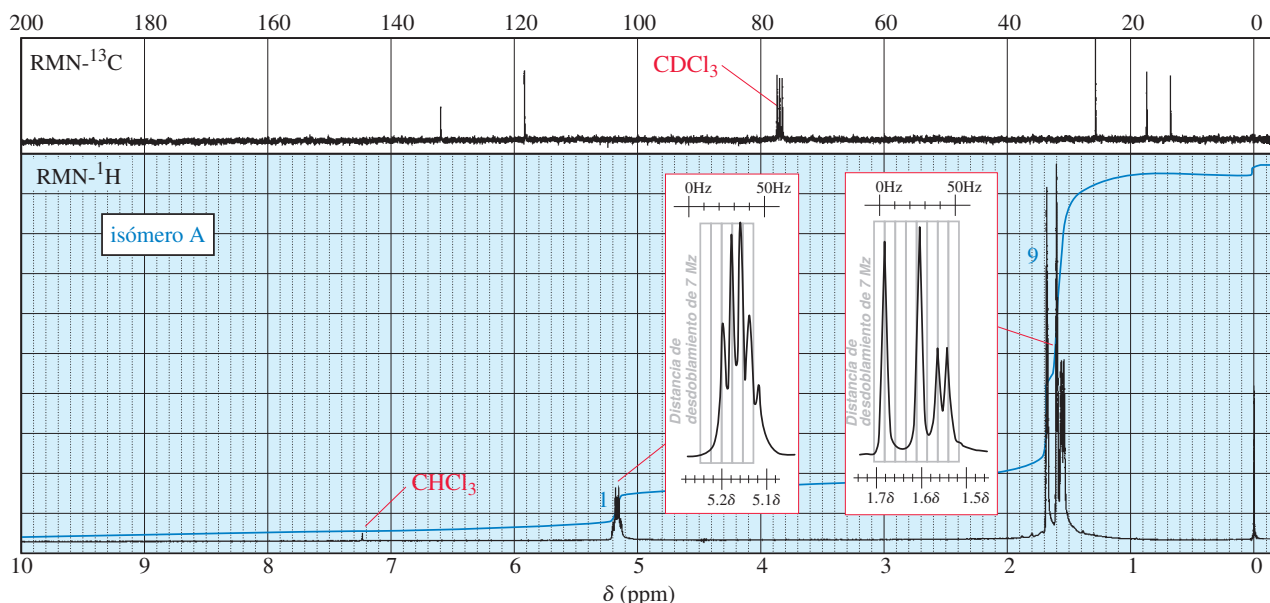
- 13-43** En una planta piloto pequeña se estaba adicionando bromo a través del enlace doble del but-2-eno para preparar 2,3-dibromobutano. Una falla en el controlador causó que la temperatura de la reacción se elevara más allá de los límites seguros. Una destilación cuidadosa del producto mostró que se habían formado varias impurezas, incluyendo una cuyos espectros de RMN aparecen abajo. Determine su estructura y asigne las señales a los protones en su estructura.



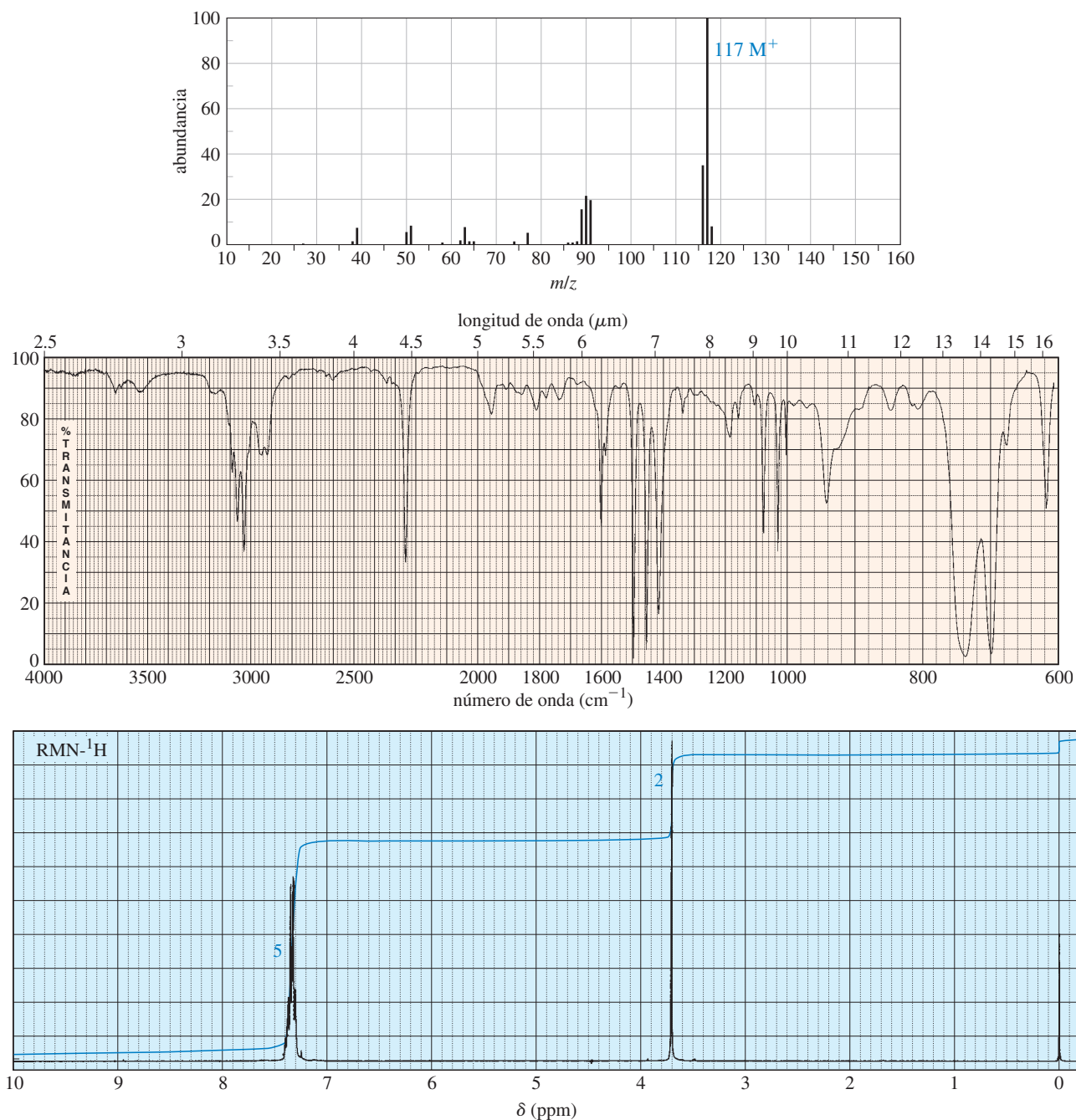
- 13-44** Una química nueva ingresó a un laboratorio industrial donde se estaba realizando un trabajo sobre aditivos para gasolina oxigenada. Entre los aditivos que se habían probado encontró una botella antigua que contenía un líquido claro con aroma agradable sin etiquetar. Realizó rápidamente el espectro de RMN mostrado a continuación y fue capaz de determinar la identidad del compuesto sin ninguna información adicional. Proponga una estructura y asigne las señales. (*Sugerencia:* ésta es una muestra muy pura).



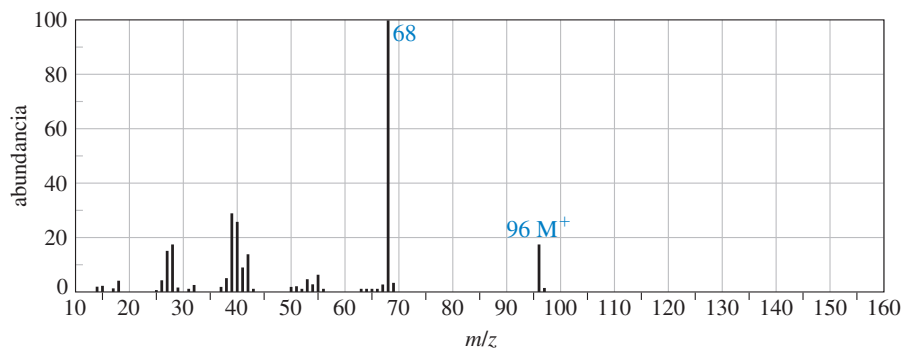
- *13-45** Cuando se trata el 2-cloro-2-metilbutano con una variedad de bases fuertes, los productos siempre parecen contener dos isómeros (A y B) de fórmula C_5H_{10} . Cuando se usa hidróxido de sodio como la base, predomina el isómero A. Cuando se usa *ter*-butoxido de potasio como la base, predomina el isómero B. Abajo se dan los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de A y B.
- (a) Determine las estructuras de los isómeros A y B.
- (b) Explique por qué A es el producto principal cuando se usa hidróxido de sodio como la base y por qué B es el producto principal cuando se usa *ter*-butoxido como la base.

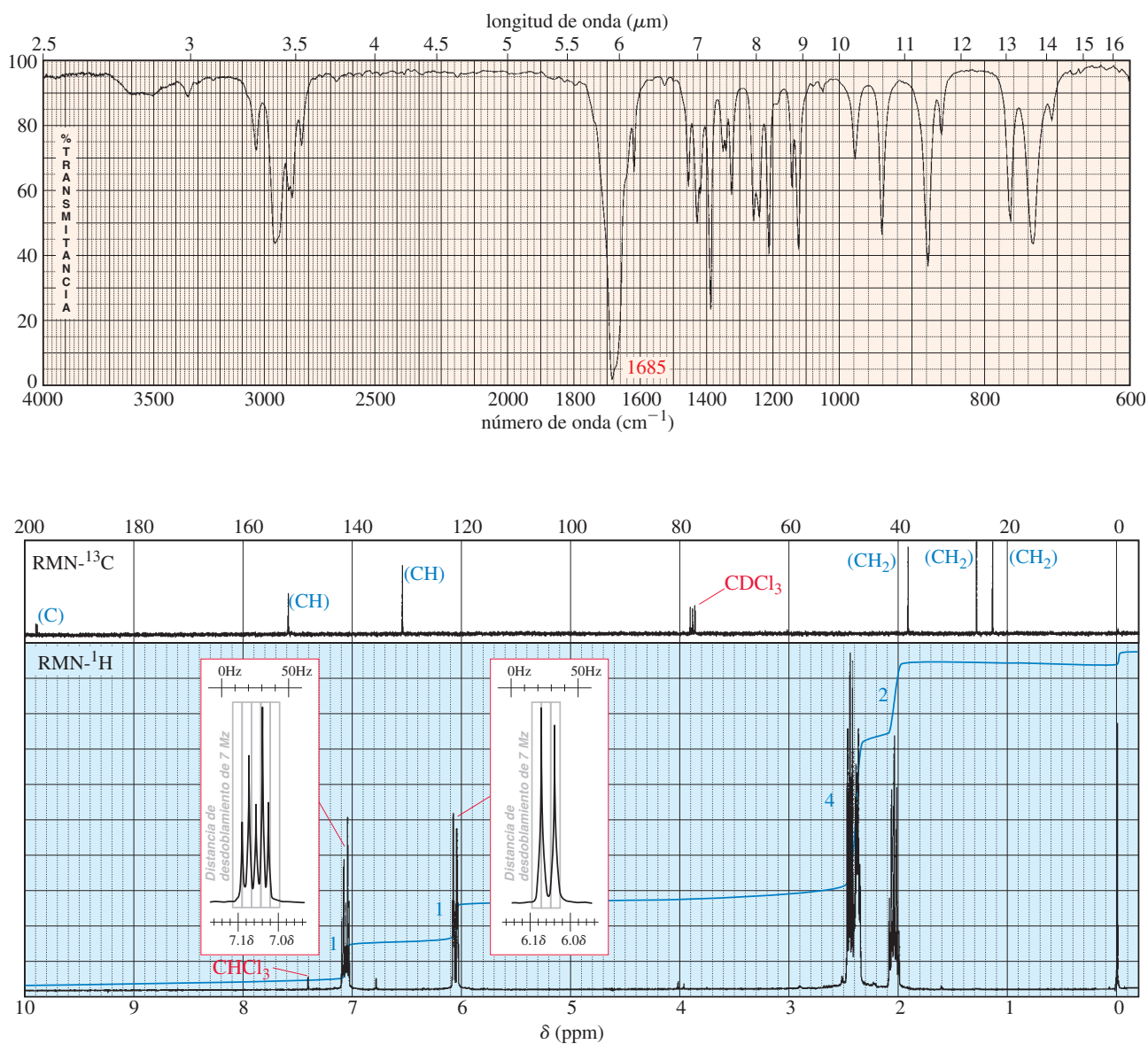


- 13-46** (Una historia verdadera) Una universidad importante fue designada como un centro de resonancia magnética nuclear nacional por la National Science Foundation. Se estaban instalando varios instrumentos superconductores grandes cuando un inspector de seguridad del gobierno apareció y pidió saber qué previsiones se habían realizado para manejar el desperdicio nuclear producido por estos instrumentos. Asuma que usted es el gerente del centro de RMN y ofrezca una explicación que pudiera ser comprendida por alguien que no sea científico.
- 13-47** Se aisló un compuesto como un constituyente minoritario en un extracto a partir del mastuerzo (jardín de berros). Aquí se muestran sus espectros.
- (1) Observe cada espectro de manera individual y presente las características estructurales que pueda determinar a partir de ese espectro.
 - (2) Observe el conjunto de espectros como un grupo y proponga una estructura tentativa.
 - (3) Verifique que su estructura propuesta explique las características principales de cada espectro.

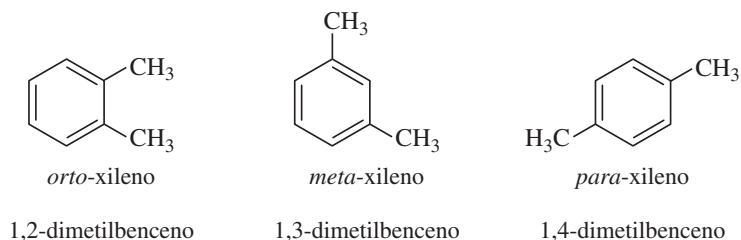


***13-48** Los siguientes espectros se tomaron a partir de un compuesto que es una materia prima importante para la síntesis orgánica. Determine la estructura, primero considerando cada espectro de manera individual y después considerando todos los espectros juntos. Asigne las señales de cada espectro para mostrar que su estructura propuesta explica todas las características principales de dichos espectros.





- 13-49** Los tres isómeros de dimetilbenceno por lo regular son llamados *orto*-xileno, *meta*-xileno y *para*-xileno. Estos tres isómeros son difíciles de distinguir empleando la RMN de protón, pero son identificables al instante empleando la RMN- ^{13}C .

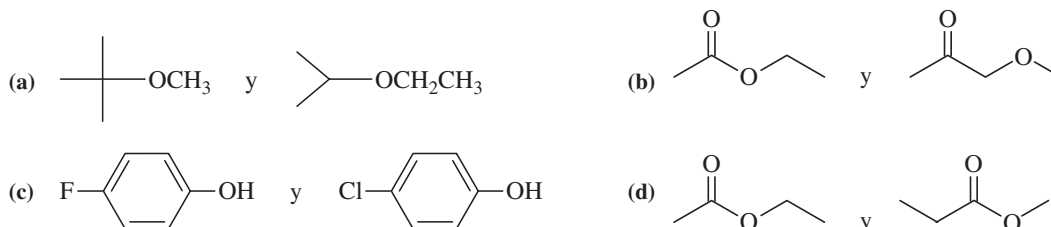


- (a) Describa cómo la RMN de carbono distingue estos tres isómeros.
 (b) Explique por qué son difíciles de distinguir empleando la RMN de protón.
- 13-50** (a) Dibuje los seis isómeros de fórmula C_4H_8 (incluyendo los estereoisómeros).
 (b) Para cada estructura, muestre cuántos tipos de H aparecerían en el espectro de RMN de protón.
 (c) Para cada estructura, muestre cuántos tipos de C aparecerían en el espectro de RMN- ^{13}C .
 (d) Si un compuesto desconocido de fórmula C_4H_8 muestra dos tipos de H y tres tipos de C, ¿puede determinar su estructura a partir de esta información?

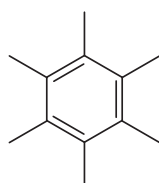
- 13-51** Los distintos tipos de protones y carbonos en los alcanos tienden a absorber en desplazamientos químicos similares, dificultando la determinación de estructuras. Explique cómo el espectro de RMN- ^{13}C , incluyendo la técnica de DEPT, le permitiría distinguir entre los siguientes cuatro isómeros.



- 13-52** Para cada par de compuestos, describa cuál técnica instrumental (IR, EM, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C) podría emplear para distinguir con certeza cuál de los dos compuestos estaba en una muestra. Describa lo que buscaría en cada caso.

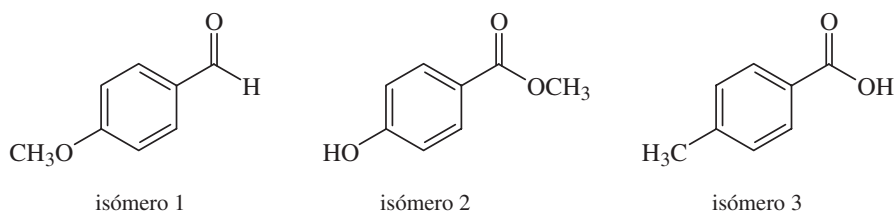


- 13-53** El hexametilbenceno experimenta cloración por radicales libres para formar un producto monoclorado ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}$) y cuatro productos diclorados ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2$). Estos productos son fáciles de separar por medio de CG-EM, pero los productos diclorados son difíciles de distinguir por medio de sus espectros de masas. Dibuje el producto monoclorado y los cuatro productos diclorados, y explique cómo la RMN- ^{13}C distinguiría con facilidad entre estos compuestos.

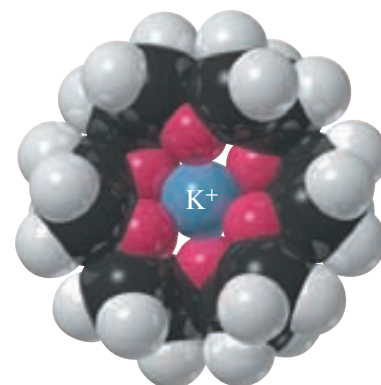


hexametilbenceno

- *13-54** Muestre cómo distinguiría entre los siguientes tres isómeros:
- (a) Empleando sólo la espectroscopia de infrarrojo sin ninguna otra información.
- (b) Empleando sólo la espectroscopia de RMN- ^1H sin ninguna otra información.
- (c) Empleando sólo la espectroscopia de RMN- ^{13}C , incluyendo la técnica de DEPT, sin ninguna otra información.



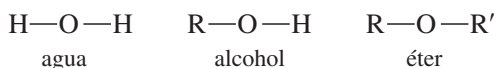
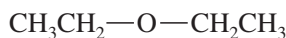
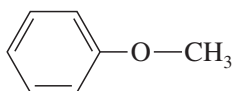
14

ÉTERES, EPÓXIDOS
Y SULFUROS18-corona-6
con K^+ solvatado

14-1

Introducción

Los **éteres** son compuestos de fórmula $R-O-R'$, donde R y R' pueden ser grupos alquilo o grupos arilo (anillo de benceno). Al igual que los alcoholes, los éteres están relacionados con el agua, con grupos alquilo que sustituyen a los átomos de hidrógeno. En un alcohol, un átomo de hidrógeno del agua es sustituido por un grupo alquilo. En un éter, ambos hidrógenos son sustituidos por grupos alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales en un **éter simétrico** y diferentes en un **éter no simétrico**.

*Ejemplos de éteres*éter dietílico
(un éter simétrico)éter metil fenílico
(un éter no simétrico)tetrahidrofurano
(un éter cíclico simétrico)

Como con otros grupos funcionales, explicaremos cómo se forman los éteres y cómo reaccionan. Sin embargo, los éteres (que no son epóxidos) son relativamente no reactivos y no se usan como intermediarios sintéticos. Debido a que son estables con muchos tipos de reactivos, los éteres por lo general se usan como disolventes para reacciones orgánicas. En este capítulo consideramos las propiedades de los éteres y cómo éstas hacen que los éteres sean disolventes muy útiles en las reacciones orgánicas.

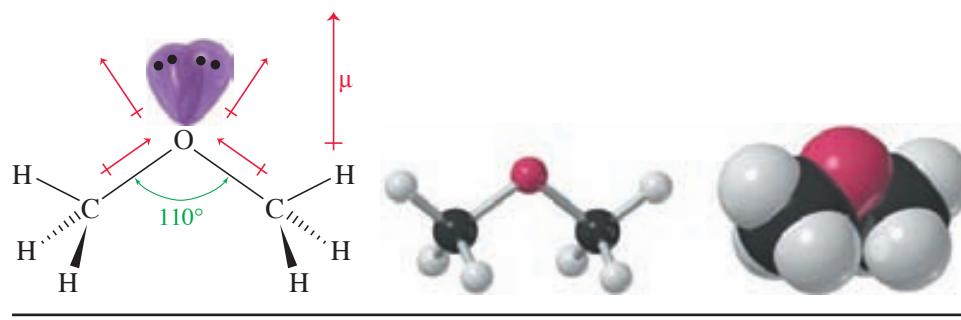
El éter comercial más importante es el éter dietílico, con frecuencia llamado “éter etílico” o simplemente éter. El éter es un buen disolvente para reacciones y extracciones, y se emplea como un fluido volátil iniciador de la combustión en los motores de diesel y gasolina. El éter se usó como anestésico quirúrgico por más de cien años (comenzando en 1842), pero es ligeramente inflamable y los pacientes con frecuencia vomitaban a medida que recuperaban la conciencia. Ahora se usan varios compuestos que son menos inflamables y más fáciles de tolerar, incluyendo el óxido nitroso (N_2O) y el halotano ($CF_3-CHClBr$).

14-2A Estructura y polaridad de los éteres

Como el agua, los éteres tienen una estructura angular, con un átomo de oxígeno con hibridación sp^3 que forma un ángulo de enlace casi tetraédrico. En el agua, los pares de electrones no enlazados comprimen el ángulo de enlace del $H-O-H$ a 104.5° , pero en un éter común, el

14-2

Propiedades físicas
de los éteres



■ FIGURA 14-1
Estructura del éter dimetílico.

volumen de los grupos alquilo agranda el ángulo de enlace. La figura 14-1 muestra la estructura del éter dimetílico, con un ángulo de enlace tetraédrico de 110° .

Aunque los éteres carecen del grupo hidroxilo polar de los alcoholes, siguen siendo compuestos muy polares. El momento dipolar de un éter es la suma vectorial de los dos enlaces polares C—O, con una contribución sustancial de los dos pares de electrones no enlazados. La tabla 14-1 compara los momentos dipolares del éter dimetílico, del éter dietílico y del tetrahidrofurano (THF) con los de los alcanos y alcoholes de masas moleculares similares. Un éter como el THF provee un disolvente muy polar sin la reactividad del grupo hidroxilo.

14-2B Puntos de ebullición de los éteres; enlace por puente de hidrógeno

La tabla 14-1 compara los puntos de ebullición de varios éteres, alcoholes y alcanos. Observe que los puntos de ebullición del éter dimetílico y del éter dietílico son casi 100°C menores que los de los alcoholes que tienen masas moleculares similares. Esta gran diferencia resulta principalmente de la formación de enlaces por puente de hidrógeno en los alcoholes. Los éteres puros no pueden unirse por enlaces por puente de hidrógeno debido a que no tienen un grupo O—H. Los éteres tienen momentos dipolares grandes que resultan en atracciones dipolo-dipolo, pero estas atracciones parecen tener muy poco efecto sobre sus puntos de ebullición.

Aunque los éteres puros no tienen grupos hidroxilo para unirse por enlaces por puente de hidrógeno, pueden enlazarse con los hidrógenos de otros compuestos que tienen grupos O—H o N—H. La figura 14-2 muestra que un enlace por puente de hidrógeno requiere un *donador* de enlace por puente de hidrógeno y un *aceptor* de enlace por puente de hidrógeno. El donador es la molécula con un grupo O—H o N—H. El aceptor es la molécula cuyo par de electrones no enlazado forma un enlace parcial débil con el átomo de hidrógeno provisto por el donador. Una molécula de éter tiene el par de electrones no enlazado para formar un enlace por puente de hidrógeno con un alcohol (u otro donador de enlace por puente de hidrógeno), pero no puede

Se encontró que el éter dietílico era un anestésico mucho más seguro que el cloroformo. Como el cloroformo, el éter es más soluble en tejido graso que en agua, por lo que entra al sistema nervioso central y tiene un efecto rápido. El éter también es volátil, haciéndolo fácil de administrar. Pero éste es mucho menos tóxico que el cloroformo debido a que se degrada a etanol, el cual puede oxidar el cuerpo.



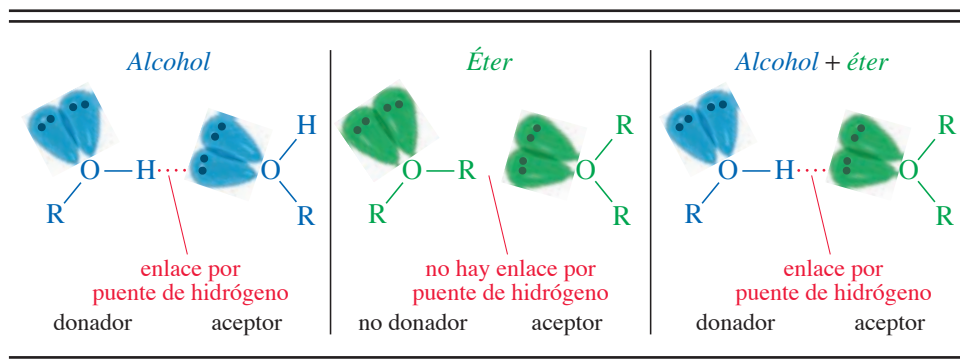
Un inhalador de éter empleado por William Morton en la primera demostración pública de anestesia con éter el 16 de octubre de 1846, en el Hospital General de Massachusetts.

TABLA 14-1

Comparación de los puntos de ebullición de éteres, alcanos y alcoholes de masas moleculares similares

Compuesto	Fórmula	MM	pe ($^\circ\text{C}$)	Momento dipolar (D)
agua	H_2O	18	100	1.9
etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—OH}$	46	78	1.7
éter dimetílico	$\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$	46	−25	1.3
propano	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	44	−42	0.1
<i>n</i> -butanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—OH}$	74	118	1.7
tetrahidrofurano		72	66	1.6
éter dietílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{CH}_3$	74	35	1.2
pentano	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	72	36	0.1

Nota: los alcoholes tienen enlaces por puente de hidrógeno, dándoles puntos de ebullición más altos. Los éteres tienen puntos de ebullición que son cercanos a los de los alcanos con masas moleculares similares.



■ FIGURA 14-2

Enlace por puente de hidrógeno en los alcoholes y éteres. Una molécula de agua o un alcohol puede actuar como un donador y como un aceptor de enlace por puente de hidrógeno. Las moléculas de éter no tienen grupos hidroxilo, por lo que no son donadores de enlace por puente de hidrógeno. Si está presente un donador de enlace por puente de hidrógeno, los éteres pueden actuar como aceptores de enlace por puente de hidrógeno.

formar un enlace por puente de hidrógeno con otra molécula de éter. Como resultado, los éteres son mucho más volátiles que los alcoholes que poseen masas moleculares similares. La tabla 14-2 presenta las propiedades físicas de un grupo representativo de éteres comunes.

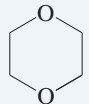
14-2C Éteres como disolventes polares

Los éteres son muy adecuados como disolventes para muchas reacciones orgánicas. Disuelven una gran variedad de sustancias polares y no polares, y sus puntos de ebullición relativamente bajos simplifican su evaporación de los productos de reacción. Las sustancias no polares tienden a ser más solubles en éteres que los alcoholes debido a que los éteres no tienen una red de enlazamiento por puente de hidrógeno para que sea rota por el soluto no polar.

Las sustancias polares tienden a ser casi tan solubles en los éteres como en los alcoholes debido a que los éteres tienen momentos dipolares grandes al igual que la habilidad para actuar como aceptores de enlaces por puente de hidrógeno. Los pares de electrones no enlazados de un éter solvatan de manera efectiva a los cationes, como se muestra en la figura 14-3. Sin embargo, los éteres no solvatan a los aniones tan bien como los alcoholes. Las sustancias iónicas con aniones pequeños y “duros” que requieren una solvatación intensa para superar su enlace

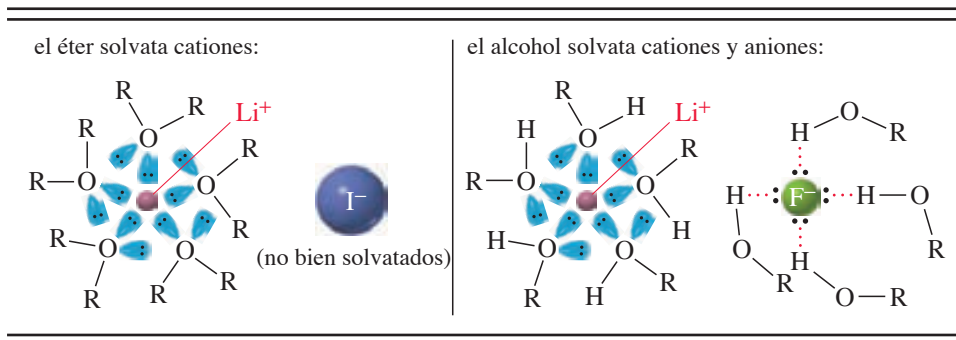
TABLA 14-2

Propiedades físicas de los éteres

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)
éter dimetílico	$\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$	−140	−25	0.66
éter etil metílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$		8	0.72
éter dietílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{CH}_3$	−116	35	0.71
éter di- <i>n</i> -propílico	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	−122	91	0.74
éter diisopropílico	$(\text{CH}_3)_2\text{CH—O—CH}(\text{CH}_3)_2$	−86	68	0.74
1,2-dimetoxietano (DME)	$\text{CH}_3\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{—O—CH}_3$	−58	83	0.86
éter metil fenílico (anisol)	$\text{CH}_3\text{—O—}$ 	−37	154	0.99
éter difenílico	 —O— 	27	259	1.07
furano		−86	32	0.94
tetrahidrofurano (THF)		−108	65	0.89
1,4-dioxano		11	101	1.03

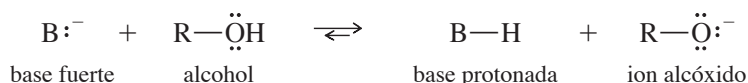
■ FIGURA 14-3

Los éteres solvatan cationes. Una sustancia iónica como el yoduro de litio (LiI) es moderadamente soluble en éteres debido a que el catión litio pequeño es solvatado de manera intensa por los pares de electrones no enlazados del éter. A diferencia de los alcoholes, los éteres no pueden actuar como donadores de enlaces por puente de hidrógeno, por lo que no solvatan bien a los aniones.

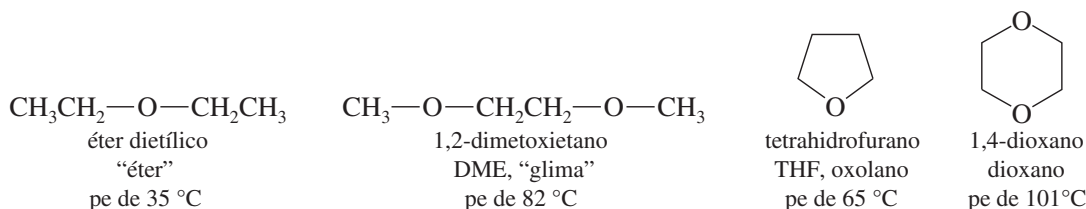


iónico, con frecuencia son insolubles en disolventes tipo éter. Las sustancias con aniones grandes y difusos, como los yoduros, acetatos y otros aniones orgánicos, tienden a ser más solubles en éter que las sustancias con aniones más pequeños y duros como los fluoruros.

Los alcoholes no pueden usarse como disolventes para reactivos que son mucho más básicos que el ion alcóxido. El grupo hidroxilo protona con rapidez la base, destruyendo al reactivo básico.



Los éteres son no hidroxílicos (sin grupo hidroxilo) y por lo regular no son reactivos hacia las bases fuertes. Por esta razón, los éteres se usan con frecuencia como disolventes para varias bases polares fuertes (como el reactivo de Grignard) que requieren disolventes polares. Los cuatro éteres mostrados aquí son los disolventes comunes para las reacciones orgánicas, el DME, el THF y el dioxano son miscibles con agua, y el éter dietílico es ligeramente soluble en agua.



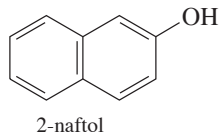
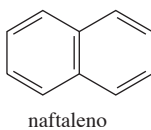
PROBLEMA 14-1

Clasifique los disolventes dados en orden decreciente de su habilidad para disolver cada compuesto.

Solutos

(a) NaOAc

(b)



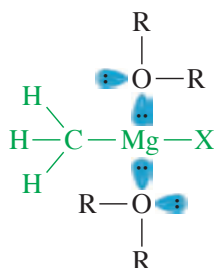
Disolventes

éter etílico

agua

etanol

diclorometano



■ FIGURA 14-4

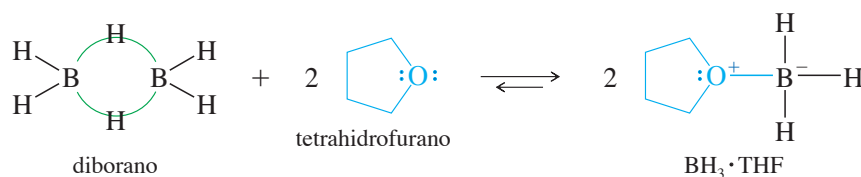
La formación de un complejo entre un éter con un reactivo de Grignard estabiliza este reactivo y ayuda a mantenerlo en disolución.

14-2D Complejos estables de éteres con reactivos

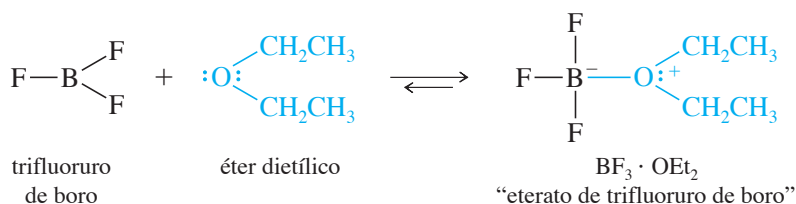
Las propiedades especiales de los éteres (polaridad, pares de electrones no enlazados, pero relativamente no reactivos) mejoran la formación y el uso de muchos reactivos. Por ejemplo, los reactivos de Grignard no pueden formarse a menos que esté presente un éter, quizá para compartir sus pares de electrones no enlazados con el átomo de magnesio. Esta compartición de electrones estabiliza al reactivo y ayuda a mantenerlo en disolución (figura 14-4).

Complejos con electrófilos Los electrones no enlazados de un éter también estabilizan al borano, BH_3 . El borano puro existe como un dímero llamado diborano, B_2H_6 . El diborano es un gas tóxico, inflamable y explosivo, cuyo uso es peligroso e inconveniente. El borano forma

un complejo estable con el tetrahidrofurano. El complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ está disponible de manera comercial como una disolución 1 M, fácil de medir y transferir como cualquier otro reactivo líquido sensible al aire. La disponibilidad del $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ha contribuido en gran medida a la conveniencia de la hidroboración (sección 8-7).



El trifluoruro de boro es un ácido de Lewis que se usa como un catalizador en una amplia variedad de reacciones. Como el diborano, el BF_3 es un gas tóxico, pero el BF_3 forma un complejo estable con éteres, lo que permite que se almacene y mida de manera conveniente. Al complejo de BF_3 con éter dietílico se le llama “eterato de trifluoruro de boro”.

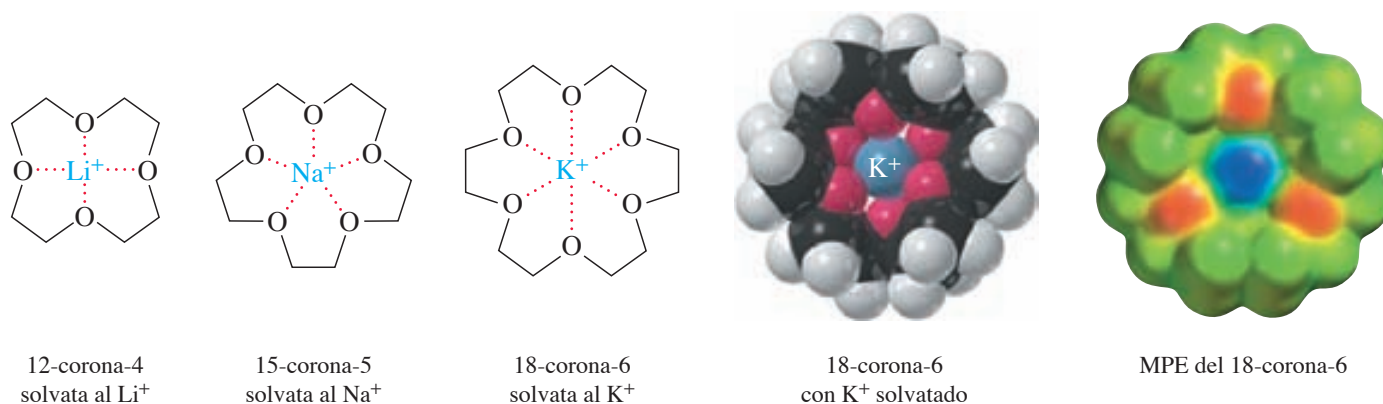


PROBLEMA 14-2

El tricloruro de aluminio (AlCl_3) se disuelve en éter con la liberación de una gran cantidad de calor. (De hecho, esta reacción puede volverse bastante violenta si se calienta demasiado.) Muestre la estructura del complejo del eterato de cloruro de aluminio resultante.

Complejos de éteres corona En el capítulo 6 vimos el uso de los éteres corona, polímeros cíclicos grandes que solvatan de manera específica a los cationes metálicos por medio de la formación de un complejo del metal en el centro del anillo. Los distintos éteres corona solvatan cationes diferentes, dependiendo de los tamaños relativos del éter corona y del catión, y del número de sitios de unión alrededor del catión. El MPE del 18-corona-6 muestra que la cavidad en el centro de la molécula está rodeada por átomos de oxígeno ricos en densidad electrónica que se complejan con el catión potasio huésped.

Los éteres corona también se usan para eliminar elementos radiactivos a partir del desperdicio radiactivo. Por ejemplo, el cesio y el estroncio radiactivos pueden extraerse usando derivados especializados del 18-corona-6.



La formación de complejos por medio de éteres corona con frecuencia ayuda a que las sales inorgánicas polares se disuelvan en disolventes orgánicos no polares. Este incremento en la solubilidad permite que las sales polares se usen en condiciones apróticas, donde los aniones

Los microorganismos también producen compuestos cíclicos que solvatan de manera específica a los cationes metálicos usando átomos de oxígeno y nitrógeno para complejar el ion dentro del anillo. Una de las funciones de estos compuestos es aislar y transportar el hierro a través de las membranas bacterianas.

no complejados pueden mostrar una reactividad muy mejorada. Por ejemplo, en la sección 6-10B, usamos el 18-corona-6 para disolver fluoruro de potasio en acetonitrilo (CH_3CN), donde el ion fluoruro pobremente solvatado es un nucleófilo moderadamente fuerte. Muchas otras sales, incluyendo las sales de carboxilato ($\text{RCOO}^- + \text{K}$), los cianuros (KCN) y los permanganatos (KMnO_4), pueden disolverse en disolventes orgánicos apróticos (y con frecuencia no polares) usando éteres corona. En cada caso, el éter corona sólo compleja al catión, dejando al anión descubierto y altamente reactivo.

PROBLEMA 14-3

En presencia del 18-corona-6, el permanganato de potasio se disuelve en benceno para formar “benceno púrpura”, un reactivo útil para la oxidación de alquenos en un entorno aprótico. Use un dibujo del complejo para mostrar por qué el KMnO_4 se disuelve en el benceno y por qué aumenta la reactividad del ion permanganato.

14-3 Nomenclatura de los éteres

El acta del aire limpio de 1990 requiere el uso de “gasolina oxigenada” en áreas donde la contaminación del aire severa. El “oxigenador” preferido con frecuencia era el MTBE debido a que se mezcla bien con la gasolina, disminuye las cantidades de contaminantes en el escape, se quema bien sin modificaciones al motor y tiene una toxicidad baja. En 1999, California comenzó la eliminación progresiva del MTBE de la gasolina en el estado debido a la preocupación de que estuviera contaminando las aguas subterráneas.

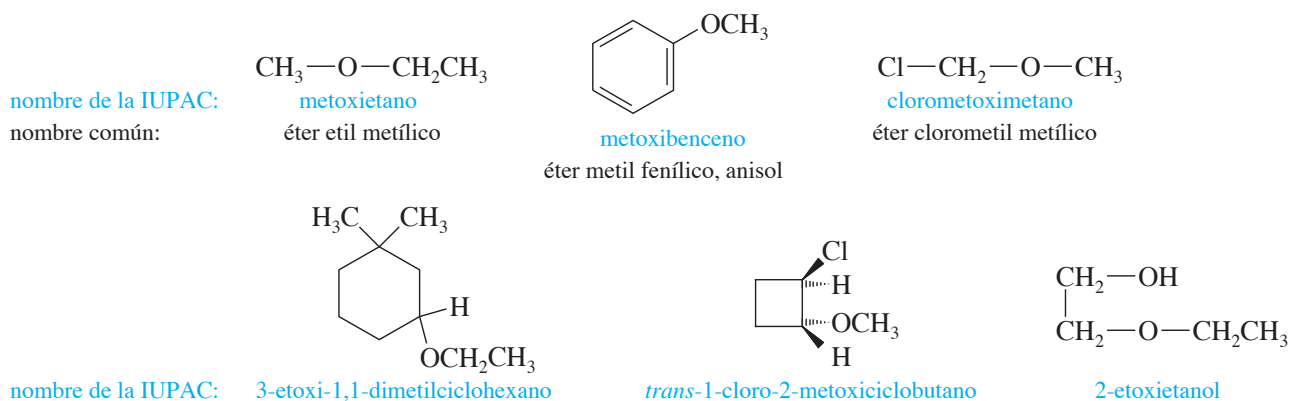
Hemos usado la nomenclatura común de los éteres, a la cual en ocasiones se le llama sistema *éter alquil alquílico*. Al sistema de la IUPAC, por lo general empleado con éteres más complicados, en ocasiones se le llama sistema *alcoxialcano*. Los nombres comunes casi siempre se emplean para los éteres sencillos.

14-3A Nombres comunes (nombres de éter alquil alquílico)

Los nombres comunes de los éteres se forman escribiendo la palabra *éter* y después nombrando los dos grupos alquilo en el oxígeno, y agregando la terminación *ico* al segundo. En el sistema actual, los grupos alquilo deben nombrarse en orden alfabético, pero muchas personas siguen usando el sistema antiguo, el cual nombra a los grupos en orden de complejidad creciente. Por ejemplo, si uno de los grupos alquilo es metilo y el otro es *ter*-butilo, el nombre común actual debe ser “éter *ter*-butil metílico”, pero la mayoría de los químicos usan el nombre común antiguo, “éter metil *ter*-butilico” (MTBE metil *ter*-butil éter, por sus siglas en inglés). Si ambos grupos son metilo, el nombre es “éter dimetílico”. Si sólo se describe un grupo alquilo en el nombre, implica que el éter es simétrico, como en el “éter etílico”.

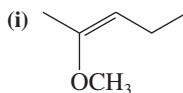
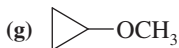
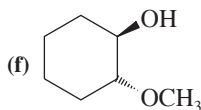
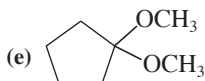
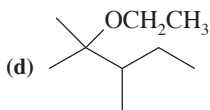
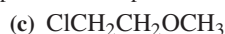
14-3B Nombres de la IUPAC (nombres de alcoxi alcano)

Los nombres de la IUPAC usan al grupo alquilo más complejo como el nombre raíz y al resto del éter como un **grupo alcoxi**. Por ejemplo, el éter ciclohexil metílico se nombra metoxiciclohexano. Esta nomenclatura sistemática con frecuencia es la única manera clara de nombrar a los éteres complejos.



PROBLEMA 14-4

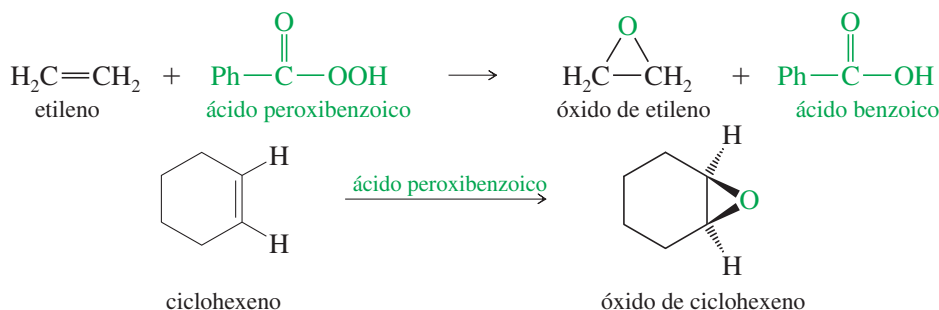
Dé un nombre común (cuando sea posible) y un nombre sistemático para cada compuesto.



14-3C Nomenclatura de éteres cíclicos

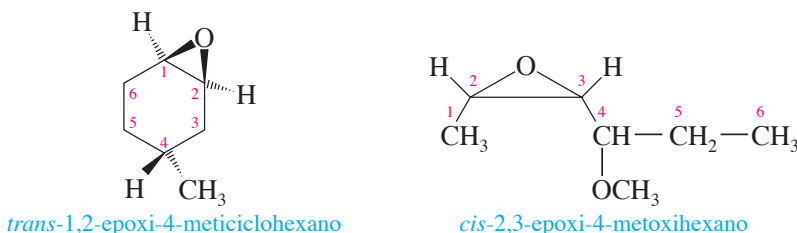
Los éteres cíclicos son nuestros primeros ejemplos de **compuestos heterocíclicos**, que contienen un anillo en el que un átomo del anillo es un elemento distinto al carbono. Este átomo, llamado **heteroátomo**, se numera 1 al numerar los átomos del anillo. Los éteres heterocíclicos son éteres especialmente importantes y útiles.

Epóxidos (oxiranos) Ya hemos visto parte de la química de los epóxidos en la sección 8-12. Los **epóxidos** son éteres cíclicos de tres miembros, por lo regular formados por la oxidación con peroxiácido de los alquenos correspondientes. El nombre común de un epóxido se forma escribiendo “óxido de” antes del nombre del alqueno que se oxida. Las siguientes reacciones muestran la síntesis y los nombres comunes de dos epóxidos sencillos.

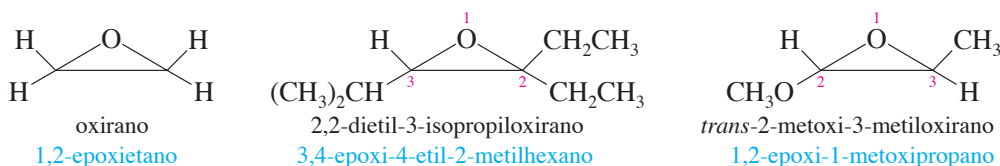


El óxido de etileno ha sido usado como un fumigante para alimentos, textiles y suelos, y para la esterilización de instrumentos biomédicos. Se difunde con rapidez a través de los materiales sin dañarlos. Su efecto antibacteriano se debe probablemente a su habilidad para alquilar enzimas celulares críticas.

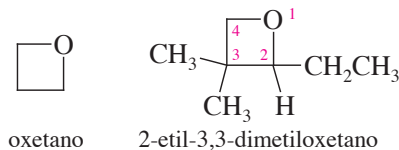
Un método sistemático para la nomenclatura de los epóxidos es nombrar el resto de la molécula y emplear el término “epoxi” como un sustituyente, dando los números de los dos átomos de carbono enlazados al oxígeno del epóxido.



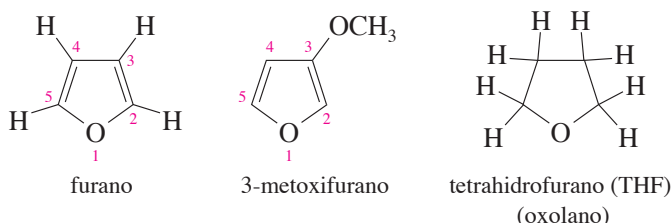
Otro método sistemático nombra a los epóxidos como derivados del compuesto precursor, óxido de etileno, usando la palabra “oxirano” como el nombre sistemático del óxido de etileno. En este sistema, los átomos del anillo de un compuesto heterocíclico se numeran comenzando con el heteroátomo y yendo en la dirección para dar a los sustituyentes los números más bajos. Por comparación también se enlistan (en azul) los nombres del sistema “epoxi”. Observe que la numeración es diferente para los nombres del sistema “epoxi”, los cuales numeran la cadena más larga en vez del anillo.



Oxetanos Los éteres cíclicos menos comunes son los **oxetanos** de cuatro miembros. Debido a que estos anillos de cuatro miembros están tensionados, son más reactivos que los éteres cíclicos más grandes y los éteres de cadena abierta. Sin embargo, no son tan reactivos como los oxiranos (epóxidos) altamente tensionados.

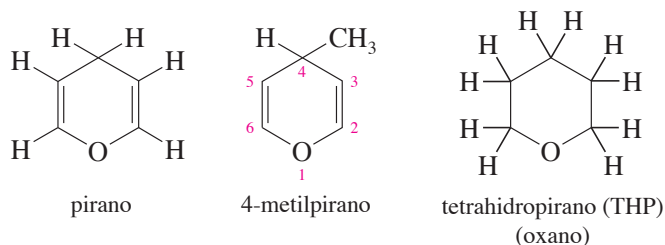


Furanos (oxolanos) Los éteres cíclicos de cinco miembros por lo regular se conocen con el nombre del anillo aromático de este grupo, **furano**. En el capítulo 16 consideraremos la aromaticidad del furano y de otros heterociclos. El término sistemático **oxolano** también se usa para un anillo con cinco miembros que contiene un átomo de oxígeno.

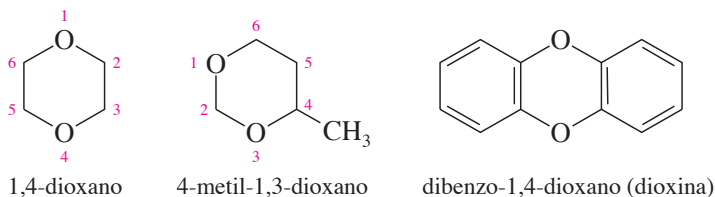


El éter cíclico saturado de cinco miembros se parece al furano pero tiene cuatro átomos de hidrógeno adicionales. Por tanto, se le llama *tetrahidrofurano* (THF). Uno de los éteres más polares, el tetrahidrofurano es un disolvente orgánico no hidroxílico excelente para reactivos polares. Las reacciones de Grignard en algunas ocasiones tienen éxito en el THF aun cuando fallan en el éter dietílico.

Piranos (Oxanos) Los éteres cíclicos de seis miembros por lo general se nombran como derivados del **pirano**, un éter insaturado. El compuesto saturado tiene cuatro átomos de hidrógeno más, por lo que se le llama *tetrahidropirano* (THP). El término sistemático **oxano** también se emplea para un anillo de seis miembros que contiene un átomo de oxígeno.

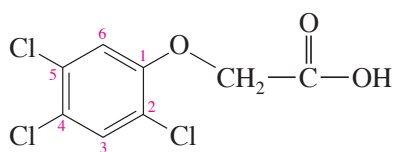


Dioxanos A los éteres heterocíclicos con dos átomos de oxígeno en un anillo de seis miembros se les llama **dioxanos**. La forma más común del dioxano es uno con los dos átomos de oxígeno en una relación 1,4. El 1,4-dioxano es miscible en agua y se utiliza mucho como un disolvente polar para reacciones orgánicas.

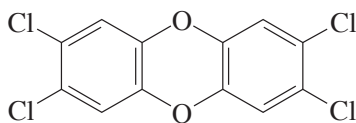


Dioxina es un nombre común para el dibenzo-1,4-dioxano, el cual es el 1,4-dioxano fusionado con dos anillos de benceno. El nombre “dioxina” con frecuencia se emplea de manera incorrecta en los medios de comunicación para la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD), un contaminante tóxico en la síntesis del herbicida llamado 2,4,5-T o Agente naranja. De manera sorprendente, la TCDD ha estado en el ambiente por varios millones de años debido a que también se forma en los incendios forestales. La mayoría de las dioxinas son tóxicas y carcinogénicas.

nicas (ocasionan cáncer) debido a que se asocian con el ADN y ocasionan una interpretación errónea del código genético.



ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético
(2,4,5-T o Agente naranja)



2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina
(TCDD, incorrectamente “dioxina”)

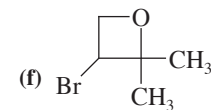
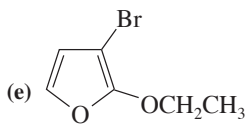
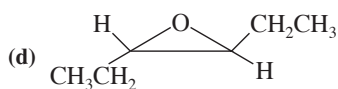
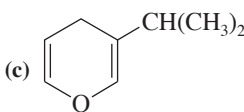
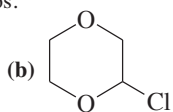
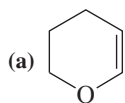
PROBLEMA 14-5

El 1,4-dioxano se prepara de manera comercial por medio de la deshidratación catalizada por un ácido de un alcohol.

- (a) Muestre qué alcohol se deshidratará para formar el 1,4-dioxano.
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 14-6

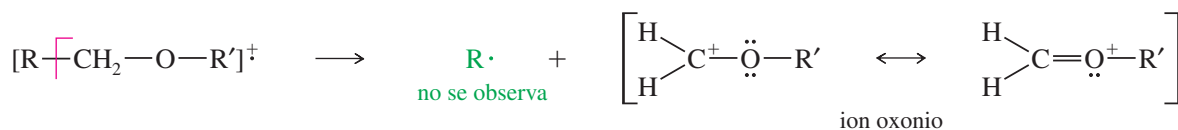
Nombre los siguientes éteres heterocíclicos.



Espectroscopia infrarroja de los éteres Los espectros infrarrojos no muestran absorciones evidentes o confiables para los éteres. La mayoría de los éteres dan un estiramiento del C—O de moderado a intenso alrededor de 1000 a 1200 cm^{-1} (en la región de la huella digital), pero muchos compuestos distintos a los éteres dan absorciones similares. Sin embargo, el espectro de IR puede ser útil debido a que muestra la *ausencia* de grupos carbonilo (C=O) y grupos hidroxilo (O—H). Si la fórmula molecular contiene un átomo de oxígeno, la falta de absorciones del grupo carbonilo o del grupo hidroxilo en el IR sugiere un éter.

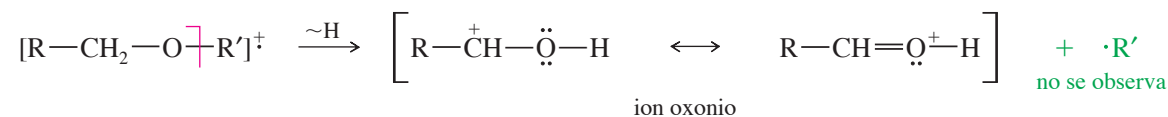
Espectrometría de masas de los éteres La fragmentación más común de los éteres es la ruptura al lado de uno de los átomos de carbono enlazados a oxígeno. Debido a que este carbono es *alfa* al átomo de oxígeno, a esta fragmentación se le llama **ruptura α** . El **ion oxonio** (oxígeno con tres enlaces y carga positiva) que resulta se estabiliza por resonancia mediante los electrones no enlazados del oxígeno.

Ruptura α



Otra ruptura común es la pérdida de cualquiera de los dos grupos alquilo para formar otro ion oxonio o un catión alquilo.

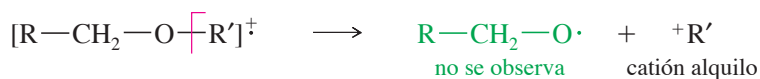
Pérdida de un grupo alquilo



14-4

Espectroscopia de los éteres

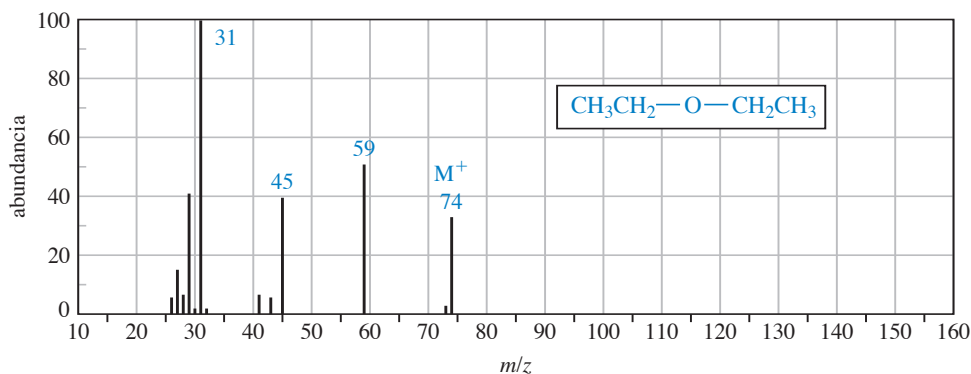
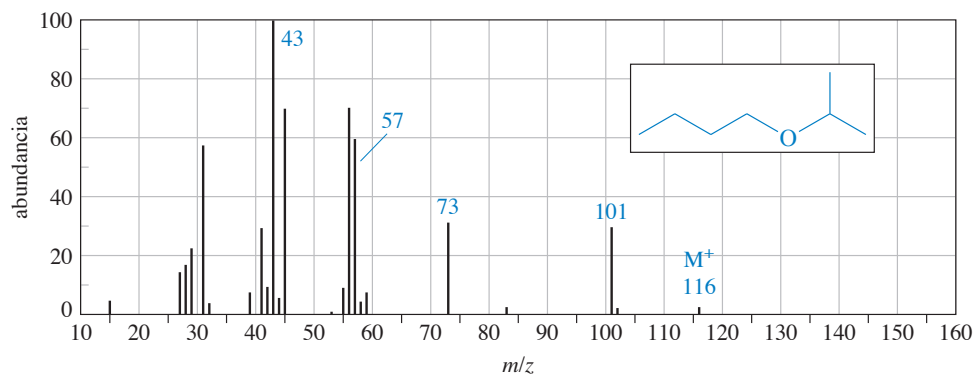
o



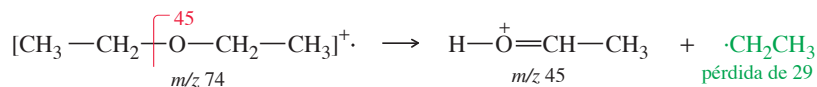
El espectro de masas del éter dietílico muestra picos principales para el ion molecular, la pérdida de un grupo etilo, una ruptura α y una ruptura α combinada con la pérdida de una molécula de etileno.

PROBLEMA 14-7

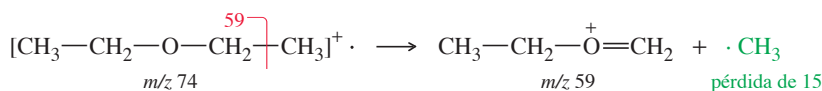
Proponga una fragmentación para justificar cada uno de los picos numerados en el espectro de masas del éter *n*-butil isopropílico.



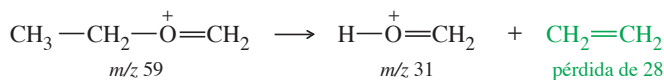
Pérdida de un grupo etilo



Ruptura α



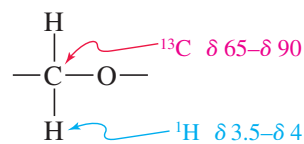
Ruptura α combinada con la pérdida de una molécula de etileno



■ FIGURA 14-5

El espectro de masas del éter dietílico muestra picos principales para el ion molecular, la pérdida de un grupo etilo, una ruptura α y una ruptura α combinada con la pérdida de una molécula de etileno.

Espectroscopia de RMN de los éteres En el espectro de RMN- ^{13}C , un átomo de carbono enlazado a oxígeno por lo general absorbe entre δ 65 y δ 90. Los protones en los átomos de carbono enlazados a oxígeno por lo regular absorben en desplazamientos químicos de entre δ 3.5 y δ 4 en el espectro de RMN- ^1H . Los alcoholes y los éteres tienen resonancias en este intervalo. Por ejemplo, observe los espectros de RMN del éter metil *ter*-butilico (página 576) y del etanol (página 594). Si un compuesto que contiene C, H y O tiene resonancia en el intervalo correcto y si no hay estiramiento del O—H o estiramiento del C=O en el espectro de IR, un éter es el grupo funcional más probable.



Ya hemos visto la mayoría de los métodos comunes para la síntesis de éteres. Ahora los repasamos, viendo más de cerca los mecanismos para observar cuáles métodos son más adecuados para la preparación de varios tipos de éteres. La **síntesis de Williamson de éteres** (sección 11-14) es la síntesis de éteres más confiable y versátil. Este método involucra el ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ de un ion alcóxido sobre un haluro de alquilo primario o tosilato no impedido. En ocasiones se usan haluros de alquilo secundarios y tosilatos en la síntesis de Williamson, pero la eliminación compite y los rendimientos con frecuencia son pobres.

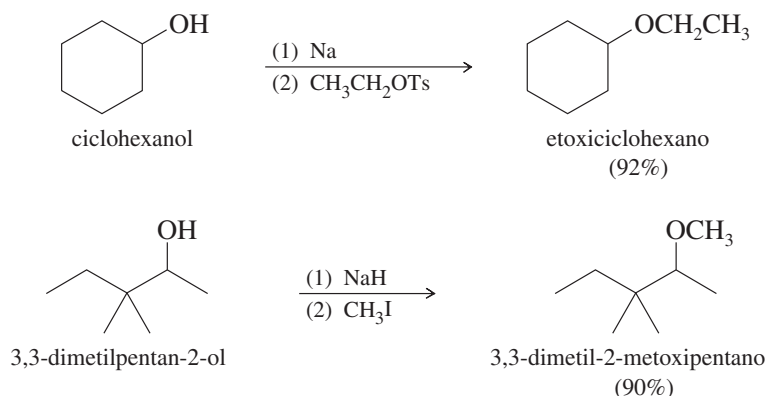
14-5

Síntesis de Williamson de éteres



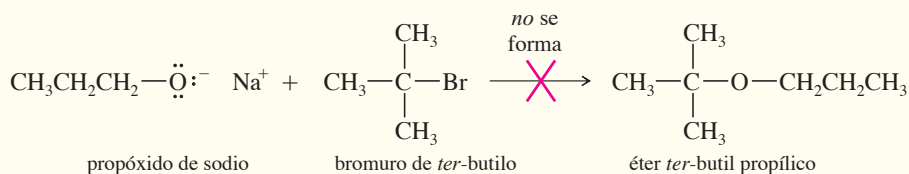
El alcóxido por lo regular se prepara adicionando Na, K o NaH al alcohol (sección 11-14).

Ejemplos



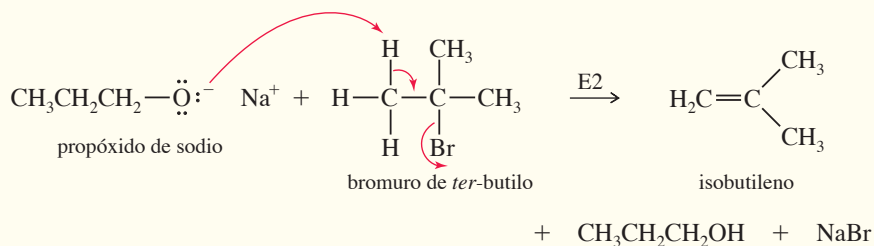
PROBLEMA RESUELTO 14-1

- ¿Por qué la siguiente reacción es un mal método para la síntesis del éter *ter*-butil propílico?
- ¿Cuál sería el producto principal de esta reacción?
- Proponga una mejor síntesis para el éter *ter*-butil propílico.

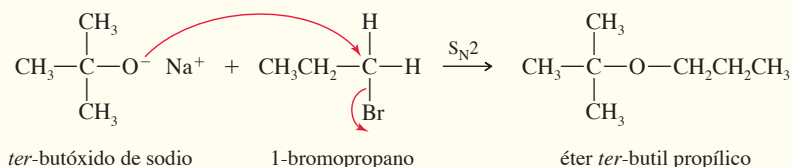


SOLUCIÓN

- (a) La reacción S_N2 deseada no puede ocurrir en el haluro de alquilo terciario.
 (b) El ion alcóxido es una base fuerte al igual que un nucleófilo y prevalece la eliminación.

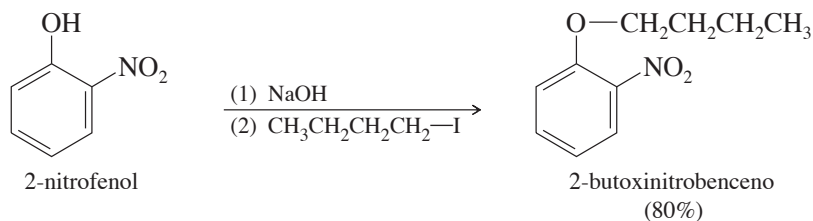


- (c) Una mejor síntesis usaría el grupo alquilo menos impedido como el sustrato S_N2 y el alcóxido del grupo alquilo más impedido.

**PROBLEMA 14-8**

Proponga una síntesis de Williamson del 3-butoxi-1,1-dimetilciclohexano a partir del 3,3-dimetilciclohexanol y butanol.

Síntesis de éteres fenílicos Puede usarse un fenol (alcohol aromático) como el fragmento del alcóxido, pero no el fragmento de haluro, para la síntesis de Williamson de éteres. Los fenoles son más ácidos que los alcoholes alifáticos (sección 10-6), y el hidróxido de sodio es lo suficientemente básico para formar el ion fenóxido. Como con los otros alcóxidos, el electrófilo debe tener un grupo alquilo primario no impedido y un buen grupo saliente.

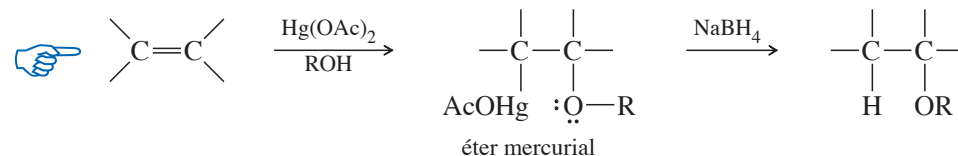
**Consejo** para resolver problemas

Para convertir dos alcoholes a un éter, convierta el alcohol más impedido a su alcóxido. Convierta el alcohol menos impedido a su tosilato (o a un haluro de alquilo). Asegúrese de que el tosilato (o haluro) sea un buen sustrato S_N2 .

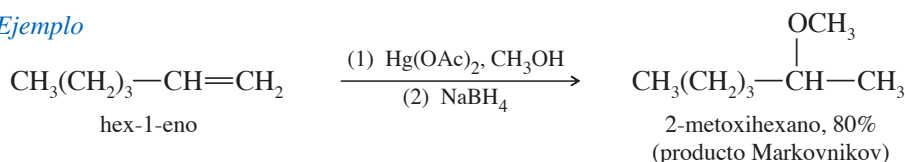
PROBLEMA 14-9

Muestre cómo emplearía la síntesis de Williamson de éteres para preparar los siguientes éteres. Puede usar cualquier alcohol o fenol como sus materias primas orgánicas.

- (a) éter ciclohexil propílico (b) éter isopropil metílico
 (c) 1-metoxi-4-nitrobenzono (d) éter etil *n*-propílico (dos maneras)
 (e) éter bencil *ter*-butilo (bencil = $\text{Ph}-\text{CH}_2-$)

14-6**Síntesis de éteres por alcoximercuración-desmercuración**

El proceso de **alcoximercuración-desmercuración** adiciona una molécula de alcohol al enlace doble de un alqueno (sección 8-6). El producto es un éter, como se muestra aquí.

Ejemplo**PROBLEMA 14-10**

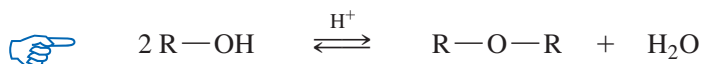
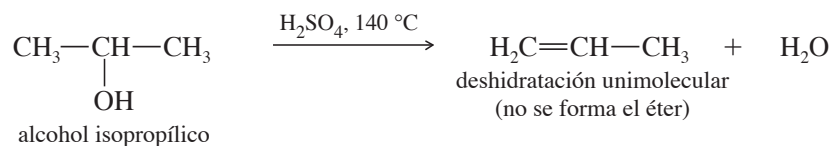
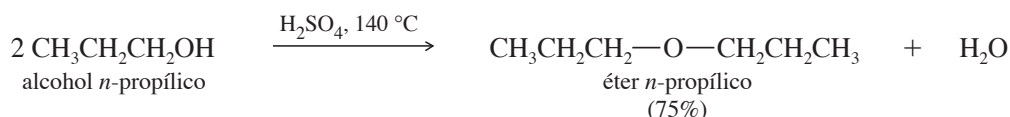
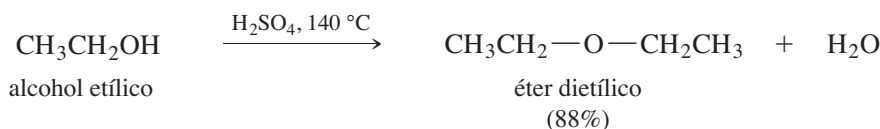
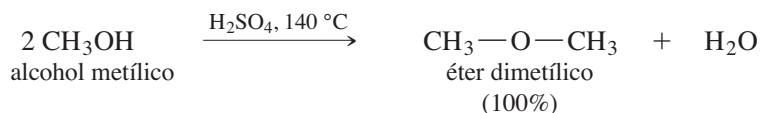
Muestre cómo podrían sintetizarse los siguientes éteres empleando (1) la alcoximercuración-desmercuration y (2) la síntesis de Williamson. (Cuando uno de estos métodos no pueda emplearse para el éter dado, indique por qué no funcionará).

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| (a) 2-metoxibutano | (b) éter etil ciclohexílico |
| (c) 2-metil-1-metoxiciclopentano | (d) 1-metil-1-metoxiciclopentano |
| (e) 1-isopropil-1-metilciclopentano | (f) éter <i>ter</i> -butil fenílico |

Consejo para resolver problemas

La alcoximercuración adiciona el grupo —OR del alcohol al átomo de carbono más sustituido del enlace doble C=C.

El método más económico para la síntesis de éteres simétricos sencillos es la deshidratación bimolecular catalizada por un ácido, explicada en la sección 11-10B. La deshidratación unimolecular (para formar un alqueno) compite con la deshidratación bimolecular. Para formar un éter, el alcohol debe tener un grupo alquilo primario no impedido y no debe permitirse que la temperatura se eleve demasiado. Si el alcohol está impedido o la temperatura es muy alta, el balance delicado entre la sustitución y la eliminación se desplaza en favor de la eliminación, y se forma muy poco éter. La deshidratación bimolecular se emplea en la industria para preparar éteres simétricos a partir de alcoholes primarios. Debido a que la deshidratación es tan limitada en su campo de aplicación, encuentra poco uso en la síntesis de éteres en el laboratorio.

14-7**Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de los alcoholes****Deshidratación bimolecular****Ejemplos**

Si las condiciones se controlan con cuidado, la deshidratación bimolecular es una síntesis barata del éter dietílico. De hecho, éste es el método industrial empleado para producir millones de galones de éter dietílico cada año.

Consejo para resolver problemas

La deshidratación bimolecular de alcoholes por lo general es un mal método sintético.

PROBLEMA 14-11

Explique por qué la deshidratación es un mal método para preparar éteres no simétricos como el éter etil metílico.

PROBLEMA 14-12

Proponga un mecanismo para la deshidratación catalizada por un ácido del alcohol *n*-propílico a éter *n*-propílico, como se mostró anteriormente. Cuando se permite que la temperatura se eleve demasiado, se forma propeno. Proponga un mecanismo para la formación del propeno y explique por qué es favorecida a temperaturas más altas.

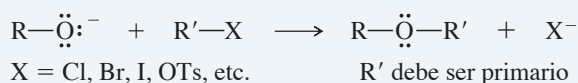
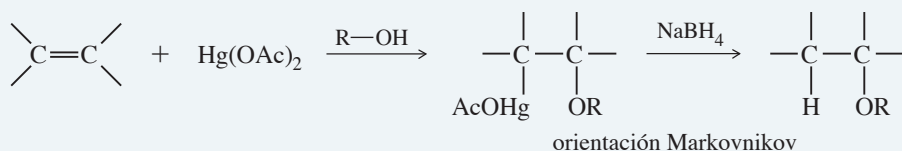
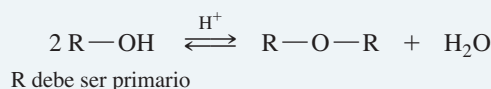
PROBLEMA 14-13

¿Cuáles de los siguientes éteres pueden formarse en buen rendimiento deshidratando los alcoholes correspondientes? Para los que no puedan formarse por medio de deshidratación, sugiera un método alternativo que funcionará.

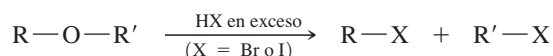
(a) éter dibutílico

(b) éter etil *n*-propílico

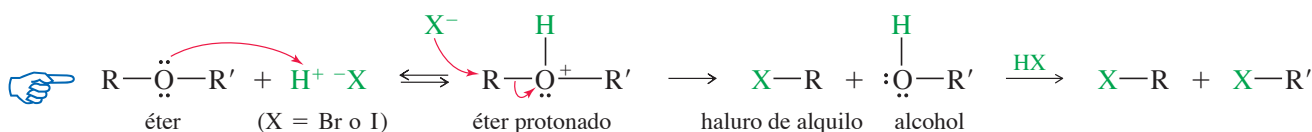
(c) éter di-*sec*-butílico

RESUMEN Síntesis de éteres (repaso)**1. Síntesis de Williamson de éteres** (secciones 11-14 y 14-5)**2. Adición de un alcohol a través de un enlace doble: alcoximercuración-desmercuración** (secciones 8-6 y 14-6)**3. Deshidratación bimolecular de alcoholes: síntesis industrial** (secciones 11-10B y 14-7)**14-8****Ruptura de éteres por HBr y HI**

A diferencia de los alcoholes, los éteres por lo regular no se usan como intermediarios sintéticos debido a que no experimentan muchas reacciones. Esta falta de reactividad hace que los éteres sean atractivos como disolventes. Incluso así, los éteres experimentan un número limitado de reacciones características.



Los éteres no son reactivos hacia la mayoría de las bases, pero pueden reaccionar en condiciones ácidas. Un éter protonado puede experimentar sustitución o eliminación con un alcohol que actúa como un grupo saliente neutro. Los éteres reaccionan con HBr y HI concentrados debido a que estos reactivos son lo suficientemente ácidos para protonar el éter, mientras que el bromuro y el yoduro son buenos nucleófilos para la sustitución. En estas condiciones, el grupo saliente alcohol por lo regular reacciona posteriormente con HX para formar otro haluro de alquilo.



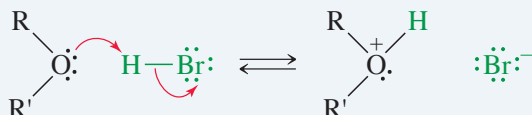
De hecho, esta reacción convierte un éter dialquílico en dos haluros de alquilo. Sin embargo, las condiciones son muy fuertes y la molécula no debe contener ningún grupo funcional sensible al ácido.

Los iones yoduro y bromuro son buenos nucleófilos pero bases débiles, por lo que es más probable que se sustituyan por medio del mecanismo S_N2 que promoviendo la eliminación por medio del mecanismo E2. El mecanismo 14-1 muestra cómo el ion bromuro rompe al éter protonado desplazando un alcohol. En el siguiente ejemplo, el éter ciclopentil etílico reacciona con HBr para producir ciclopentanol por medio de este desplazamiento. Sin embargo, el ciclopentanol reacciona posteriormente con HBr por lo que los productos finales son bromuro de etilo y bromociclopentano.

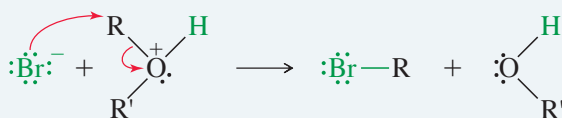
MECANISMO 14-1 Ruptura de un éter por HBr o HI

Los éteres se rompen por medio de una sustitución nucleofílica del Br^- o I^- en el éter protonado.

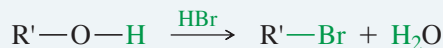
Paso 1: protonación del éter para formar un buen grupo saliente.



Paso 2: ruptura S_N2 del éter protonado.



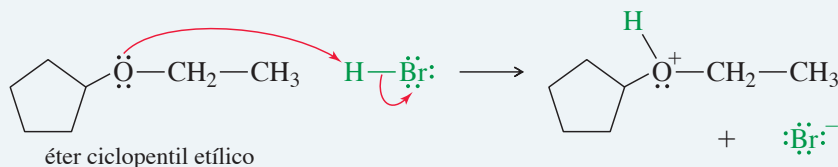
Paso 3: conversión del fragmento de alcohol al haluro de alquilo.
(No ocurre con los fenoles).



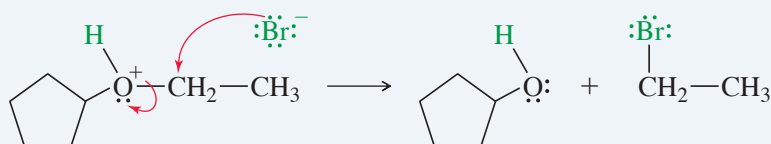
Esta conversión puede ocurrir por medio de cualquiera de los dos mecanismos mostrados en la sección 11-7, dependiendo de la estructura del alcohol y de las condiciones de reacción. El alcohol protonado experimenta la sustitución S_N1 o S_N2 por el ion bromuro.

EJEMPLO: ruptura del éter ciclopentil etílico por HBr.

Paso 1: protonación del éter para formar un buen grupo saliente.



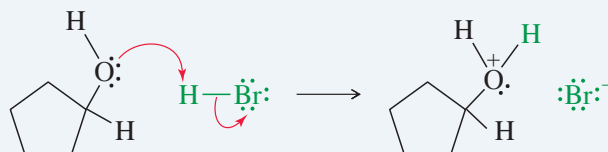
Paso 2: ruptura del éter protonado.



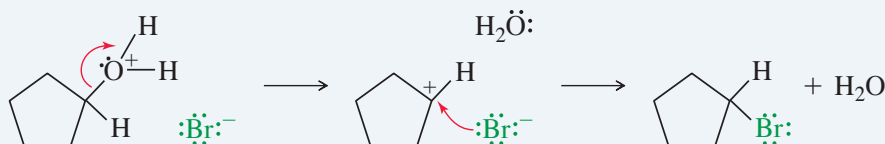
(Continúa)

Paso 3: conversión del fragmento de alcohol al haluro de alquilo.

Primero, el alcohol se protona para formar un buen grupo saliente.



El alcohol protonado experimenta la sustitución S_N1 o S_N2 por el ion bromuro.

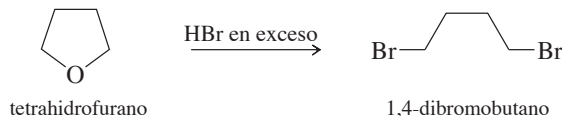


El ácido yodhídrico (HI) reacciona con los éteres de la misma manera en la que lo hace el HBr. El yoduro acuoso es un nucleófilo más fuerte que el bromuro acuoso, y el yoduro reacciona con mayor rapidez. Podemos clasificar los ácidos halohídricos en orden de su reactividad hacia la ruptura de éteres:

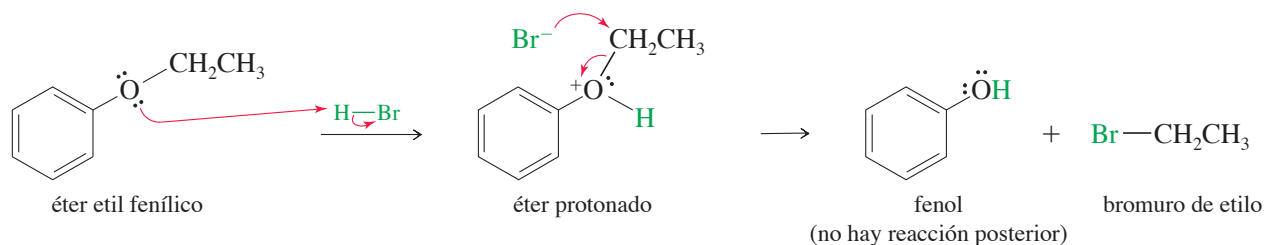


PROBLEMA 14-14

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



Éteres fenílicos Los éteres fenílicos (uno de los grupos enlazados al oxígeno es un anillo de benceno) reaccionan con HBr o HI para formar haluros de alquilo y fenoles. Los fenoles no reaccionan posteriormente para formar haluros debido a que un átomo de carbono con hibridación sp^2 del fenol no puede experimentar la reacción S_N2 (o S_N1) necesaria para la conversión al haluro.



Consejo para resolver problemas

El HBr y el HI convierten ambos grupos alquilo (pero no los grupos aromáticos) de un éter a haluros de alquilo. Sin embargo, los productos fenólicos no son reactivos.

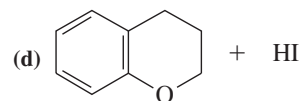
PROBLEMA 14-15

Prediga los productos de las siguientes reacciones. Se dispone de un exceso de ácido en cada caso.

(a) etoxiciclohexano + HBr

(b) tetrahidropirano + HI

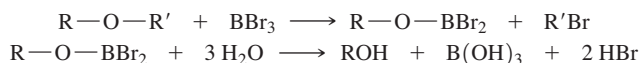
(c) anisol (metoxibenceno) + HBr



(e) $\text{PhOCH}_2\text{CH}_2\text{—}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{—CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ + HBr

PROBLEMA 14-16

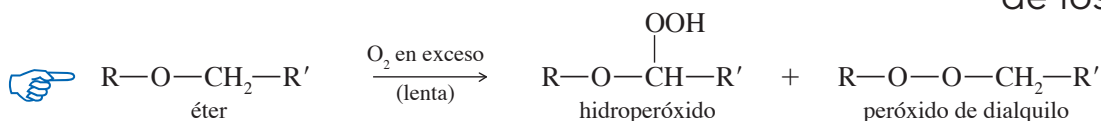
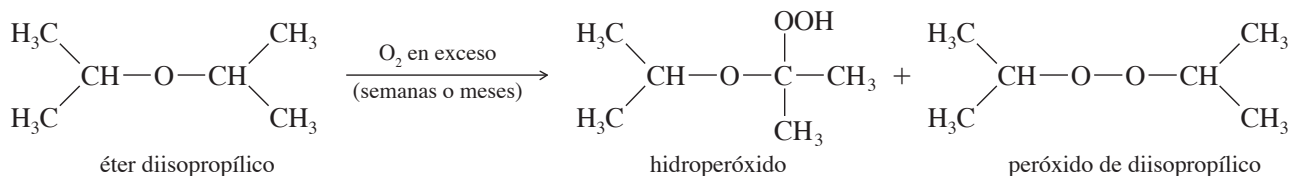
El tribromuro de boro (BBr_3) rompe éteres para formar haluros de alquilo y alcoholes.



Se piensa que la reacción involucra el ataque por un ion bromuro sobre el aducto ácido-base de Lewis del éter con BBr_3 (un ácido de Lewis fuerte). Proponga un mecanismo para la reacción del éter butil metílico con BBr_3 para formar (después de la hidrólisis) butanol y bromometano.

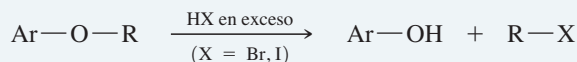
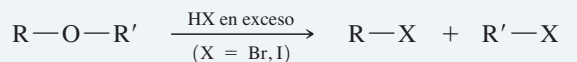
14-9**Autooxidación de los éteres**

Cuando los éteres se almacenan en presencia de oxígeno atmosférico, se oxidan lentamente para producir **hidroperóxidos** y **peróxidos de dialquilo**, los cuales son explosivos. A tal oxidación espontánea por el oxígeno atmosférico se le llama **autooxidación**.

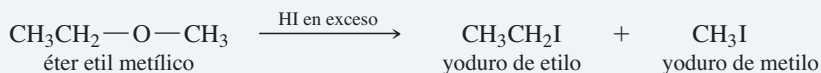
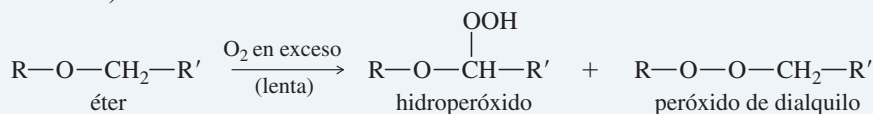
*Ejemplo*

Los químicos orgánicos con frecuencia adquieren contenedores grandes de éteres y usan cantidades pequeñas en varios meses. Una vez que el contenedor se ha abierto, contiene oxígeno atmosférico y comienza el proceso de oxidación. Después de varios meses, puede estar presente una gran cantidad de peróxido. La destilación o la evaporación concentra los peróxidos y puede ocurrir una explosión.

Tal explosión puede evitarse tomando unas cuantas precauciones. Los éteres deben comprarse en cantidades pequeñas, conservarse en contenedores cerrados de manera hermética y emplearse de manera inmediata. Cualquier procedimiento que requiera evaporación o destilación debe emplearse sólo con éteres libres de peróxido. Cualquier éter que pudiera estar contaminado con peróxidos debe desecharse o tratarse para destruir los peróxidos.

RESUMEN**Reacciones de los éteres****1. Ruptura por HBr y HI (sección 14-8)**

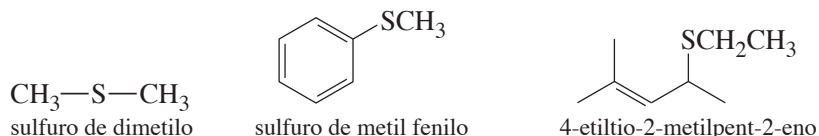
Ar = anillo aromático

Ejemplo**2. Autooxidación (sección 14-9)**

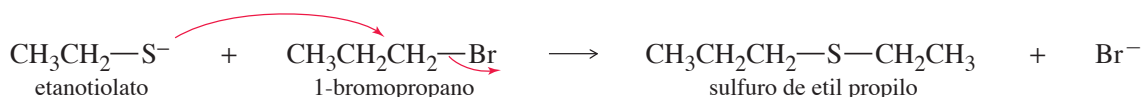
14-10

Sulfuros (tioéteres)

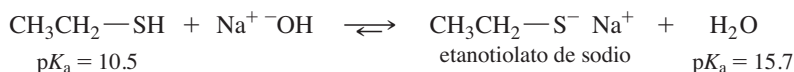
Los **sulfuros** también se les llaman **tioéteres** debido a que son los análogos de azufre de los éteres. Como los tioles, los sulfuros tienen aromas intensos característicos: El olor del sulfuro de dimetilo es parecido al de las ostras que se han refrigerado por demasiado tiempo. Los sulfuros se nombran como los éteres escribiendo primero “sulfuro de” reemplazando “éter” en los nombres comunes y luego el grupo funcional. En los nombres de la IUPAC (alcoxialcano), el término “alquiltio” reemplaza al término “alcoxi”.



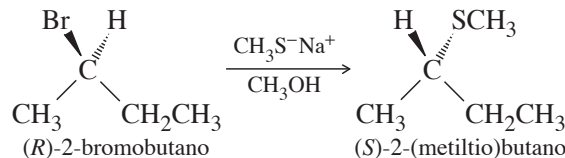
Los sulfuros son fáciles de sintetizar por medio de la síntesis de Williamson de éteres, usando un ion tiolato como el nucleófilo.



Los tioles son más ácidos que el agua. Por tanto, los iones tiolato son fáciles de generar tratando los tioles con hidróxido de sodio acuoso.



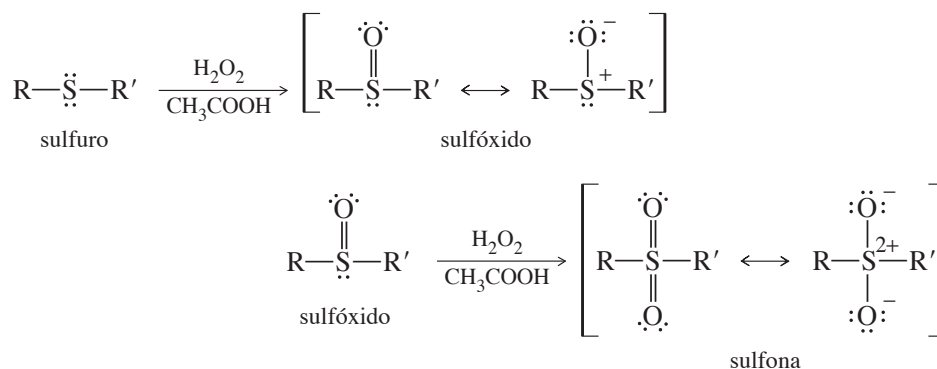
Debido a que el azufre es más grande y más polarizable que el oxígeno, los iones tiolato son aun mejores nucleófilos que los iones alcóxido. Los tiolatos son nucleófilos tan efectivos que los haluros de alquilo secundarios con frecuencia reaccionan para producir buenos rendimientos de los productos S_N2 .



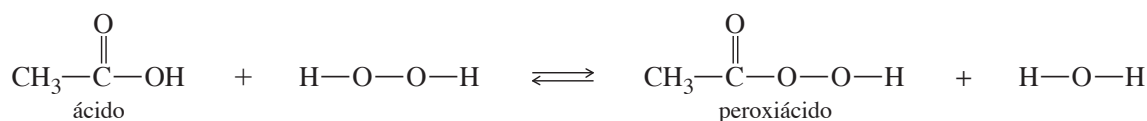
PROBLEMA 14-17

Muestre cómo sintetizaría el sulfuro de butil isopropilo usando butan-1-ol, propan-2-ol y cualquier disolvente y reactivo que necesite.

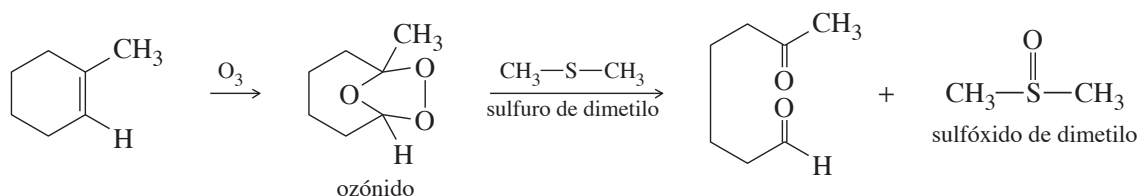
Los sulfuros son mucho más reactivos que los éteres. En un sulfuro, la valencia del azufre no está necesariamente llena. El azufre puede formar enlaces adicionales con otros átomos. El azufre forma enlaces demasiado fuertes con el oxígeno, y los sulfuros son fáciles de oxidar a **sulfóxidos** y **sulfonas**. Los sulfóxidos y las sulfonas se dibujan usando estructuras doblemente enlazadas hipervalentes o estructuras enlazadas de manera sencilla formalmente cagadas como se muestra aquí.



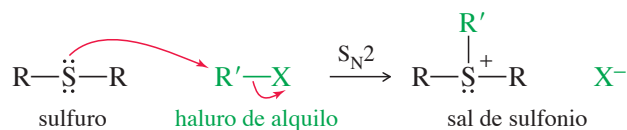
La combinación de peróxido de hidrógeno/ácido acético es un buen oxidante para los sulfuros. Un equivalente de peróxido forma el sulfóxido y un segundo equivalente oxida posteriormente el sulfóxido a la sulfona. Esta combinación de reactivos es probable que reaccione por medio del peroxiacido, el cual se forma en el equilibrio con el peróxido de hidrógeno.



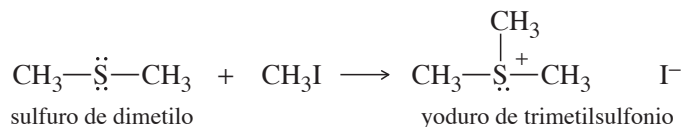
Debido a que son fáciles de oxidar, los sulfuros con frecuencia se usan como agentes reductores moderados. Por ejemplo, hemos usado el sulfuro de dimetilo para reducir los potencialmente explosivos ozónidos que resultan de la ozonólisis de los alquenos (sección 8-15).



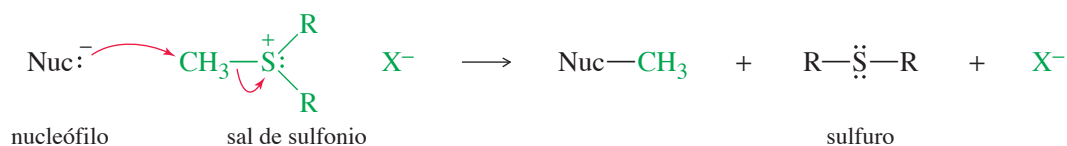
Los compuestos con azufre son más nucleofílicos que los compuestos con oxígeno correspondientes, debido a que el azufre es más grande y más polarizable y sus electrones están retenidos con menor fuerza en los orbitales que están más lejos del núcleo. Aunque los éteres son nucleófilos débiles, los sulfuros son nucleófilos relativamente fuertes. Los sulfuros atacan a los haluros de alquilo no impedidos para formar **sales de sulfonio**.



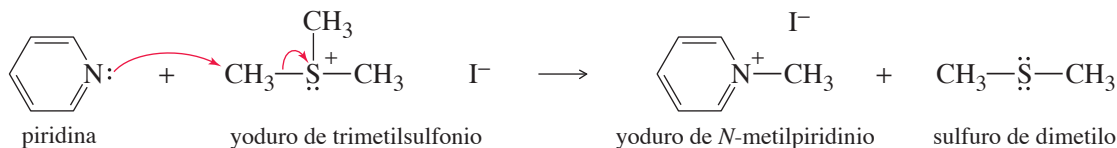
Ejemplo



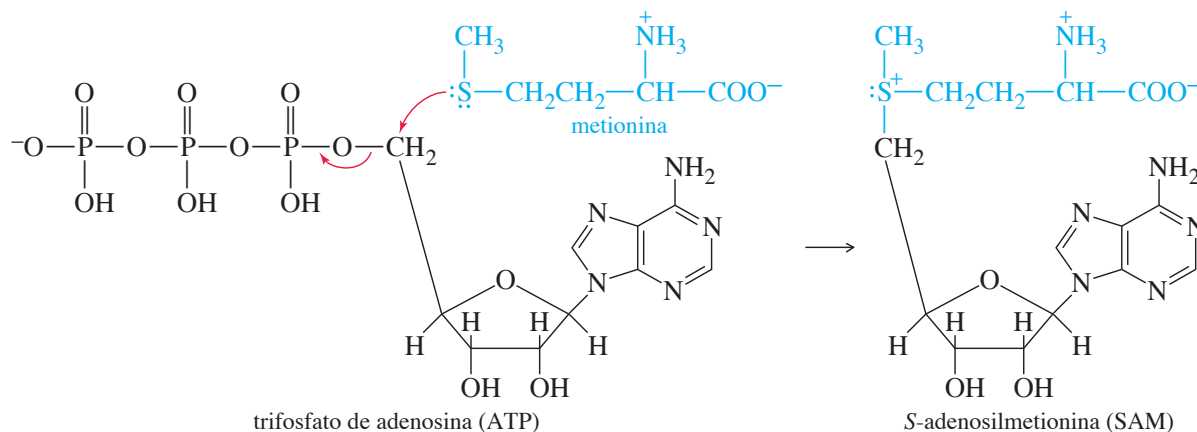
Las sales de sulfonio son agentes de alquilación fuertes debido a que el grupo saliente es un sulfuro sin carga. La polarizabilidad del azufre aumenta el enlace parcial en el estado de transición, disminuyendo su energía.



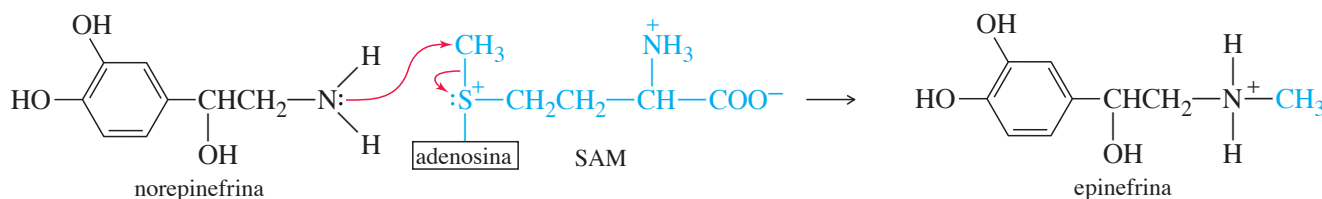
Ejemplo



Las sales de sulfonio son agentes de alquilación comunes en los sistemas biológicos. Por ejemplo, la activación por el ATP de la metionina forma la sal de sulfonio *S*-adenosilmetionina (SAM), un agente de metilación biológico.

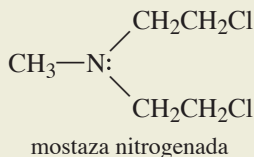


La SAM convierte la norepinefrina en epinefrina (adrenalina) en las glándulas suprarrenales.



PROBLEMA 14-18

Las mostazas de azufre dan origen a las mostazas nitrogenadas, las cuales son agentes de alquilación menos reactivos que se usan como fármacos contra el cáncer. Las mostazas nitrogenadas alquilan al ADN, lo cual impide su reproducción y por último mata a las células.



El gas mostaza, $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$, se usó como un agente químico venenoso en la Primera Guerra Mundial. El gas mostaza es mucho más tóxico que un cloruro de alquilo primario común. Su toxicidad se deriva de su capacidad para alquilar grupos aminos en enzimas metabólicas importantes, volviéndolas inactivas.

- Proponga un mecanismo para explicar por qué el gas mostaza es un agente de alquilación excepcionalmente potente.
- El blanqueador (hipoclorito de sodio, NaClO , un agente oxidante fuerte) neutraliza e inactiva al gas mostaza. El blanqueador también es efectivo en manchas orgánicas debido a que oxida los compuestos coloridos a compuestos incoloros. Proponga los productos que podrían formarse por medio de la reacción del gas mostaza con el blanqueador.

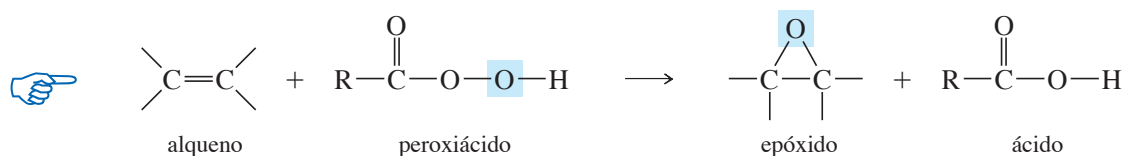
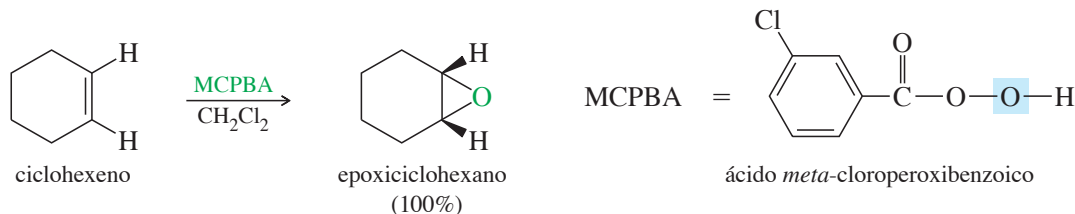
14-11

Síntesis de epóxidos

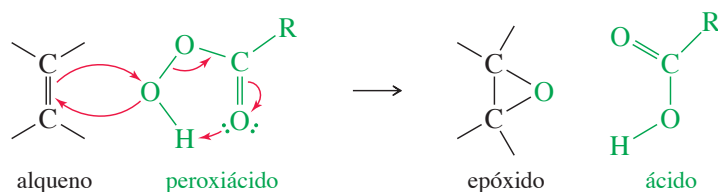
Los epóxidos son fáciles de preparar a partir de alquenos y (a diferencia de otros éteres) experimentan una variedad de reacciones sintéticas útiles. Por estas razones, los epóxidos son intermediarios sintéticos valiosos. Aquí repasamos las técnicas de epoxidación ya vistas (sección 8-12) y consideramos con más detalle las síntesis y reacciones útiles de los epóxidos.

14-11A Epoxidación con peroxiácidos

Los **peroxiácidos** (en ocasiones llamados *perácidos*) se usan para convertir alquenos a epóxidos. Si la reacción se lleva a cabo en ácido acuoso, el epóxido se abre a un glicol. Por tanto, al preparar un epóxido, evitamos ácidos fuertes. Debido a sus propiedades de solubilidad convenientes, con frecuencia se usa el ácido *meta*-cloroperoxi benzoico (**MCPBA**, por sus siglas en inglés) para estas epoxidaciones. El MCPBA es un peroxiácido débilmente ácido que es soluble en disolventes apróticos como el CH_2Cl_2 .

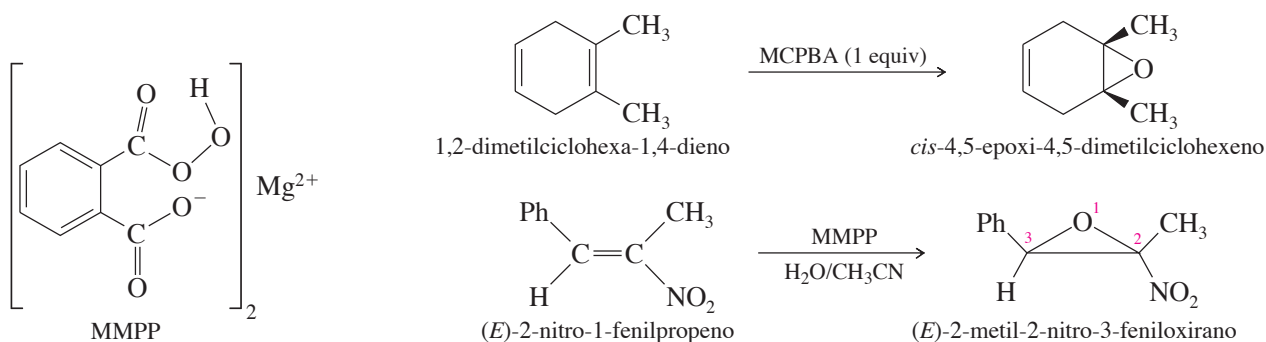
*Ejemplo*

La epoxidación se lleva a cabo en una **reacción concertada** en un paso que mantiene la estereoquímica de cualquier sustituyente en el enlace doble.

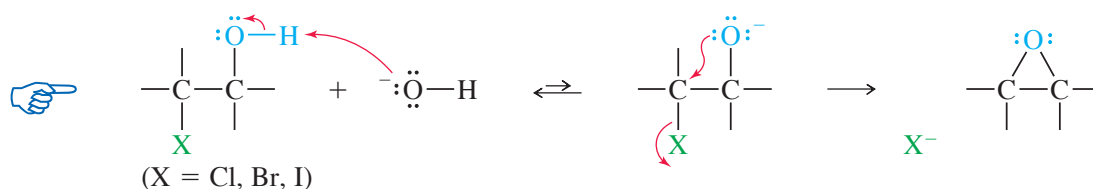


La epoxidación con peroxiácidos es bastante general, con los enlaces dobles ricos en densidad electrónica reaccionando más rápido. Las siguientes reacciones son transformaciones difíciles hechas posibles por este procedimiento de epoxidación estereoespecífica selectiva. El segundo ejemplo usa monoperoxifitalato de magnesio (**MMPP**, por sus siglas en inglés), un peroxiácido soluble en agua relativamente estable usado con frecuencia en epoxidaciones a gran escala. Estas epoxidaciones con MMPP acuoso, llevadas a cabo a un pH neutro para evitar la apertura del epóxido, evita el uso masivo de disolventes clorados peligrosos.

El MMPP se usa en desinfectantes de superficies para plásticos sensibles y equipo de hule como las incubadoras. También se está probando para usarse como enjuague bucal reductor de placa y como pasta dentífrica.

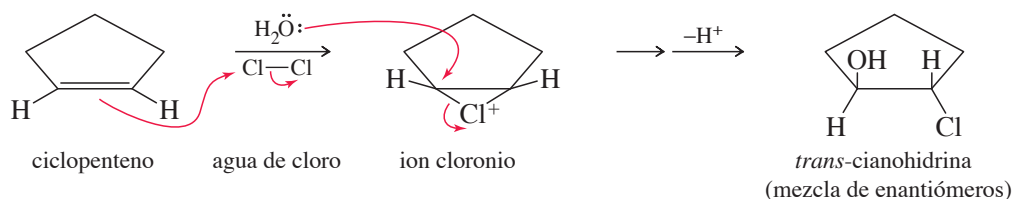
**14-11B** Ciclación de halohidrinás promovida por una base

Una segunda síntesis de epóxidos y otros éteres cíclicos involucra una variación de la síntesis de Williamson de éteres. Si un ion alcóxido y un átomo de un halógeno se localizan en la misma molécula, el alcóxido puede desplazar un ion haluro y formar un anillo. El tratamiento de una **halohidrina** con una base conduce a un epóxido a través de un ataque $\text{S}_{\text{N}}2$ interno.

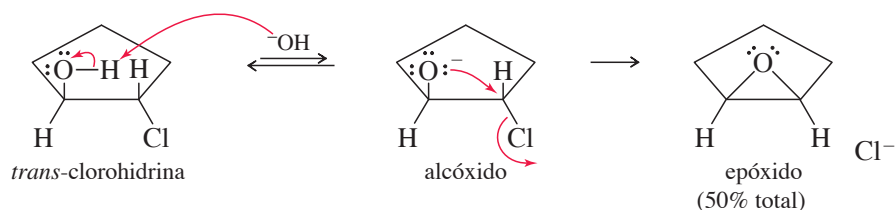


Las halohidrinas son fáciles de generar tratando alquenos con disoluciones acuosas de halógenos. Se adiciona agua de bromo y agua de cloro a través de los enlaces dobles con la orientación Markovnikov (sección 8-11). La siguiente reacción muestra al ciclopenteno que reacciona con agua de cloro para formar la clorohidrina. El tratamiento de la clorohidrina con hidróxido de sodio acuoso forma el epóxido.

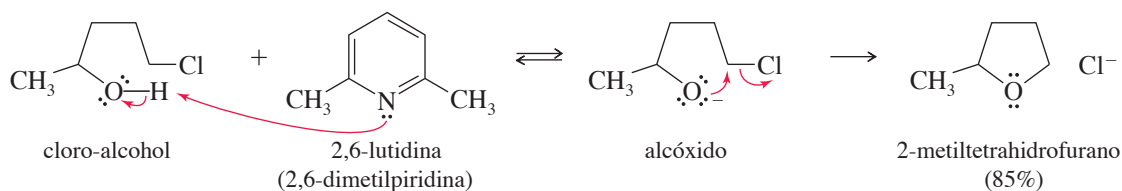
Formación de la clorohidrina



Desplazamiento de la clorohidrina



Esta reacción puede usarse para sintetizar éteres cíclicos con anillos más grandes. La dificultad se encuentra en impedir que la base (adicionada para desprotonar el alcohol) ataque y desplace al haluro. La 2,6-lutidina, una base voluminosa que no puede atacar con facilidad a un átomo de carbono, puede desprotonar al grupo hidroxilo para formar un éter cíclico de cinco miembros. De esta manera se forman éteres cíclicos de cinco, seis y siete miembros (y en ocasiones de cuatro miembros).



PROBLEMA 14-19

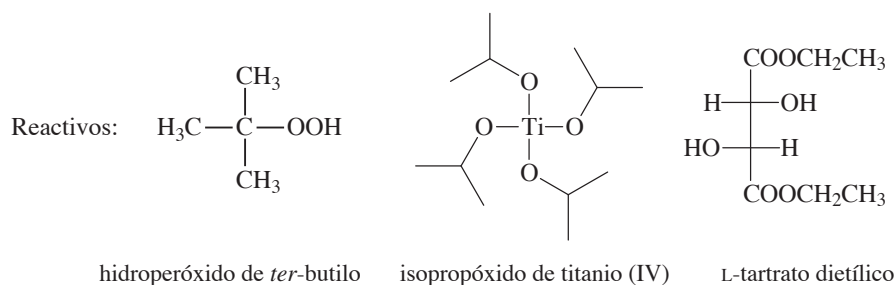
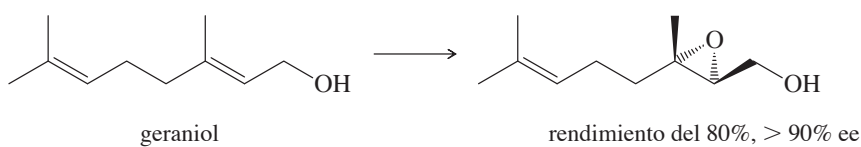
Muestre cómo lograría las siguientes transformaciones. Algunos de estos ejemplos requieren más de un paso.

- 2-metilpropeno $\rightarrow$ 2,2-dimetiloxirano
- 1-feniletanol $\rightarrow$ 2-feniloxirano
- 5-cloropent-1-eno $\rightarrow$ tetrahidropirano
- 5-cloropent-1-eno $\rightarrow$ 2-metiltetrahidrofurano
- 2-clorohexan-1-ol $\rightarrow$ 1,2-epoxihexano

PROBLEMA 14-20

El Premio Nobel de Química de 2001 fue otorgado a tres químicos orgánicos quienes han desarrollado métodos para síntesis asimétricas catalíticas. Una síntesis asimétrica (o enantioselectiva) es una que convierte una materia prima aquiral en, principalmente, un enantiómero de un producto quiral. K. Barry Sharpless (The Scripps Research Institute) desarrolló una epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos que da excelentes rendimientos químicos mayores al 90 por ciento del exceso enantiomérico.

La epoxidación de Sharpless usa hidroperóxido de *ter*-butilo, isopropóxido de titanio (IV) y un éster tartrato dialquílico como los reactivos. La siguiente epoxidación del geraniol es común.



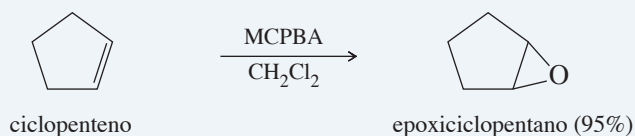
- (a) ¿Cuáles de estos reactivos es más probable que sea el agente oxidante real? Es decir, ¿cuál reactivo se reduce en la reacción? ¿Cuál es la función probable de los demás reactivos?
- (b) Cuando los reactivos quirales reaccionan para formar un producto quiral, por lo regular ese producto se forma como una mezcla racémica de enantiómeros. ¿Cómo puede formar la epoxidación de Sharpless sólo un enantiómero casi puro del producto?
- (c) Dibuje el otro enantiómero del producto. ¿Qué reactivos usaría si deseara epoxidar el geraniol para formar este otro enantiómero?

RESUMEN Síntesis de epóxidos

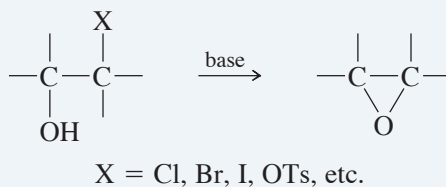
1. Epoxidación con peroxiacidos (sección 14-11A)



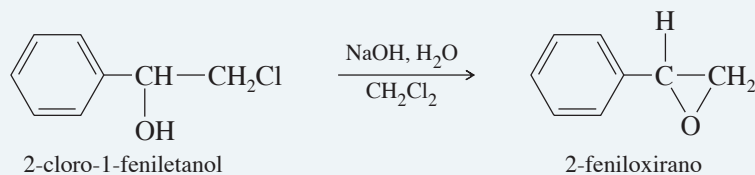
Ejemplo



2. Ciclación de halohidrin promovida por una base (sección 14-11B)



Ejemplo



Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por un ácido

14-12

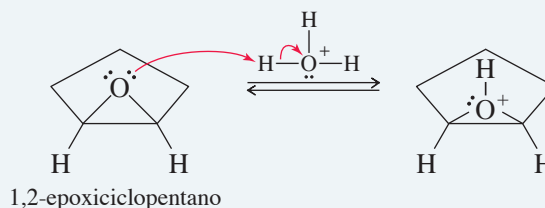
Los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres dialquílicos comunes debido a la gran energía de tensión (aproximadamente 105 kJ/mol o 25 kcal/mol) asociada con el anillo de tres miembros. A diferencia de los demás éteres, los epóxidos reaccionan en condiciones ácidas y básicas. Los productos de la apertura catalizada por un ácido dependen principalmente del disolvente empleado.

En agua En la sección 8-13 vimos que la hidrólisis catalizada por un ácido de los epóxidos forma glicoles con estereoquímica anti. El mecanismo de esta hidrólisis involucra la protonación del oxígeno (formando un buen grupo saliente), seguida de un ataque S_N2 por el agua. La estereoquímica anti resulta del ataque del agua por el lado posterior del epóxido protonado.

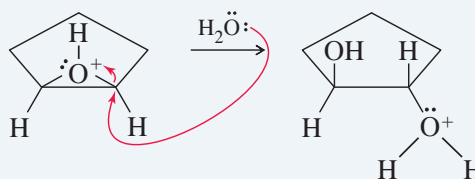
MECANISMO 14-2 Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en agua

Los epóxidos se abren en disoluciones ácidas para formar glicoles.

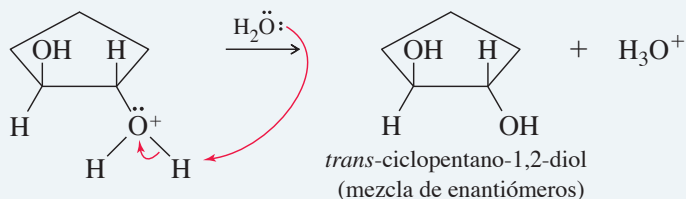
Paso 1: protonación del epóxido para formar un electrófilo fuerte.



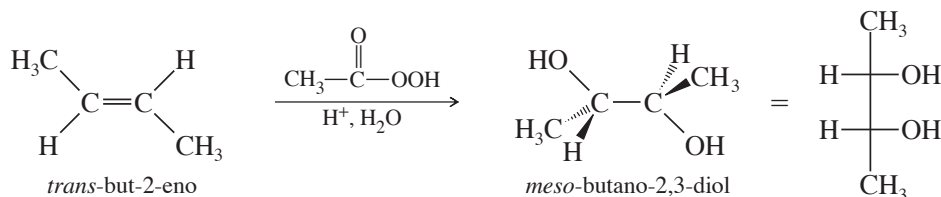
Paso 2: el agua ataca y abre el anillo.



Paso 3: desprotonación para formar el diol.



Es posible la hidroxilación anti directa de un alqueno (sin la obtención del epóxido intermediario) usando una disolución acuosa ácida de un peroxiácido. Tan pronto como se forma el epóxido, se hidroliza al glicol. Con frecuencia se usan el ácido peroxiacético ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$) y el ácido peroxifórmico (HCO_3H) para la hidroxilación anti de alquenos.



PROBLEMA 14-21

Proponga mecanismos para los pasos de epoxidación y apertura del anillo de la epoxidación e hidrólisis del *trans*-but-2-eno mostrado arriba. Prediga el producto de la misma reacción con *cis*-but-2-eno.

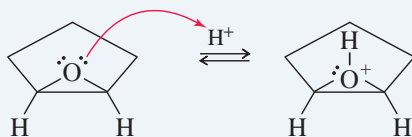
En alcoholes Cuando la apertura de un epóxido catalizada por un ácido se lleva a cabo con un alcohol como disolvente, una molécula de alcohol actúa como el nucleófilo. Esta reacción produce un alcohol alcoxílico con estereoquímica anti. Éste es un método excelente para la preparación de compuestos con grupos funcionales éter y alcohol en átomos de carbono adyacentes. Por ejemplo, la apertura del 1,2-epoxibiclopentano catalizada por un ácido en una disolución con metanol forma *trans*-2-metoxibiclopentanol.

MECANISMO 14-3

Apertura de epóxidos catalizada por un ácido en una disolución con alcohol

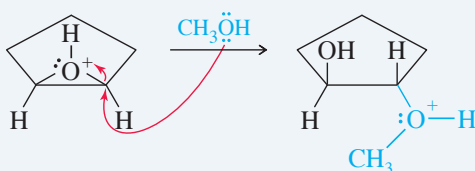
Los epóxidos se abren en disoluciones ácidas con alcohol para formar alcoholes 2-alcoxílicos.

Paso 1: protonación del epóxido para formar un electrófilo fuerte.

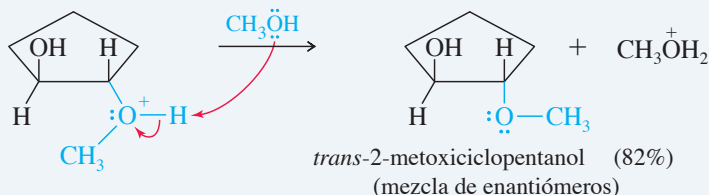


1,2-epoxibiclopentano

Paso 2: el alcohol (disolvente) ataca y abre el anillo.



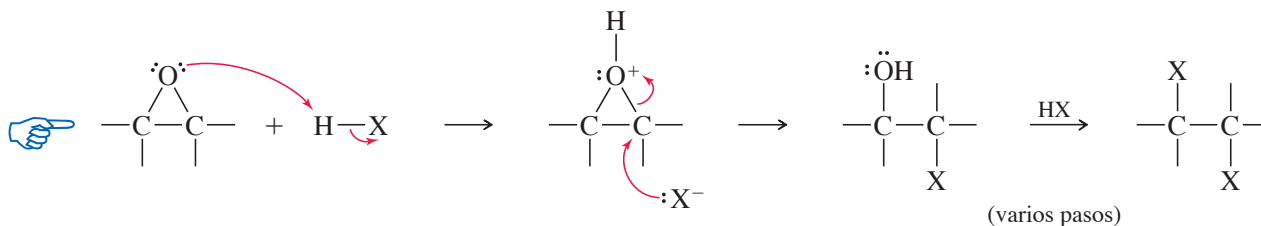
Paso 3: desprotonación para formar el producto, un alcohol 2-alcoxílico.



PROBLEMA 14-22

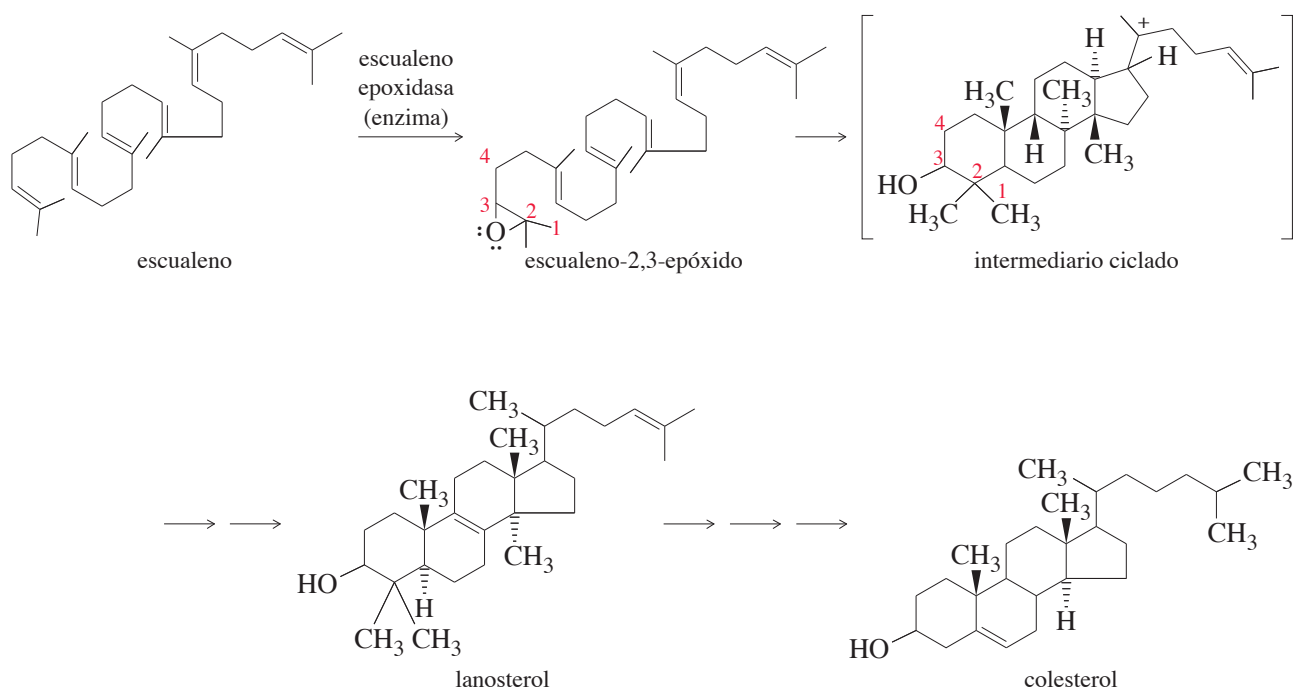
El Cellosolve® es el nombre comercial para el 2-etoxietanol, un disolvente industrial común. Este compuesto se produce en plantas químicas que usan el etileno como su única materia prima orgánica. Muestre cómo lograría este proceso industrial.

Usado ácidos halohídricos Cuando un epóxido reacciona con un ácido halohídrico (HCl, HBr o HI) un ion haluro ataca al epóxido protonado. Esta reacción es análoga a la ruptura de éteres con HBr o HI. La halohidrina formada en un principio reacciona posteriormente con HX para formar un 1,2-dihaluro. Ésta es una reacción sintética rara vez útil, debido a que el 1,2-dihaluro puede formarse de manera directa a partir del alqueno por medio de la adición electrofílica de X_2 .



PROBLEMA 14-23

Cuando el óxido de etileno se trata con HBr gas anhidro, el producto principal es 1,2-dibromoetano. Cuando el óxido de etileno se trata con HBr acuoso concentrado, el producto principal es etilenglicol. Use mecanismos para explicar estos resultados.



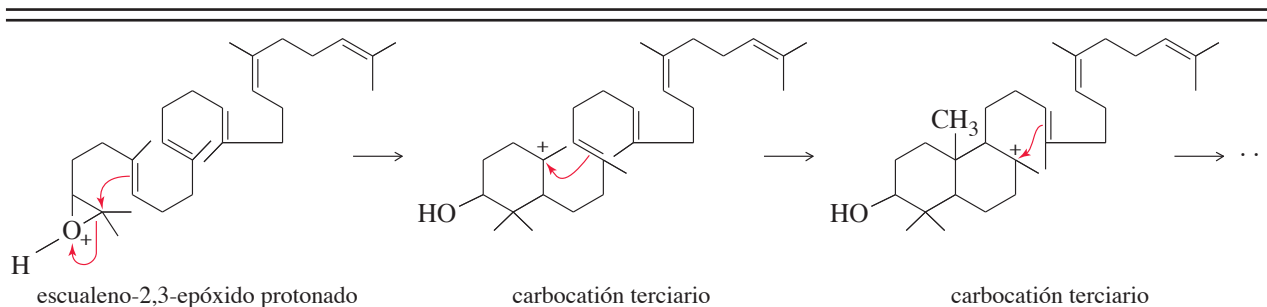
■ FIGURA 14-6

Función del escualeno en la biosíntesis de esteroides. La biosíntesis de esteroides comienza con la epoxidación del escualeno a escualeno-2,3-epóxido. La apertura de este epóxido promueve la ciclación del esqueleto de carbono bajo el control de una enzima. El intermediario ciclado se convierte a lanosterol, después a otros esteroides.

Los inhibidores de la escualeno epoxidasa se usan en fármacos antifúngicos para tratar el pie de atleta, tiña inguinal, dermatofitosis e infecciones en las uñas. El fármaco Tinactin™ (tolnaftato) inhibe a la escualeno epoxidasa, lo cual bloquea la síntesis de los esteroides que necesita el hongo para formar su membrana celular. La membrana celular defectuosa mata al hongo.

Apertura del escualeno-2,3-epóxido Los *esteroides* son compuestos tetracíclicos que actúan en una amplia variedad de funciones biológicas, incluyendo las hormonas (hormonas sexuales), los emulsionantes (ácidos biliares) y los componentes de membrana (colesterol). Se cree que la biosíntesis de esteroides involucra una apertura del escualeno-2,3-epóxido catalizada por un ácido (figura 14-6). El escualeno es un miembro de la clase de productos naturales, llamados *terpenos* (sección 25-8). La enzima *escualeno epoxidasa* oxida al escualeno al epóxido, el cual se abre y forma un carbocatión que se cicla bajo el control de otra enzima. El intermediario ciclado se reordena a lanosterol, que se convierte a colesterol y otros esteroides.

Aunque la ciclación del escualeno-2,3-epóxido es controlada por una enzima, su mecanismo es similar a la apertura de otros epóxidos catalizada por un ácido. El oxígeno del epóxido se protona y es atacado por un nucleófilo. En este caso, el nucleófilo es un enlace pi. El resultado inicial es un carbocatión terciario (figura 14-7).



■ FIGURA 14-7

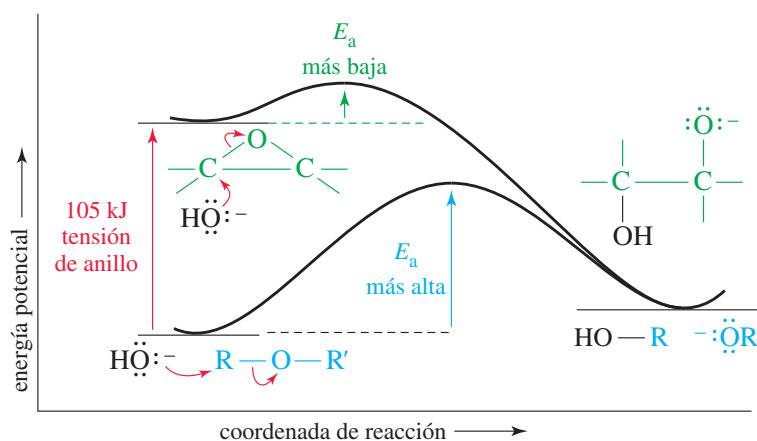
La ciclación del epóxido de escualeno comienza con la apertura del epóxido catalizada por un ácido. Cada paso de ciclación adicional forma otro carbocatión.

Este carbocatión inicial es atacado por otro enlace doble, lo que conduce a la formación de otro anillo y otro carbocatión terciario. Una repetición de este proceso conduce al intermediario ciclado mostrado en la figura 14-6. Observe que esta secuencia de pasos convierte un materia prima acíclica aquiral (escualeno) en un compuesto con cuatro anillos y siete átomos de carbono asimétricos. La secuencia catalizada por una enzima se lleva a cabo con rendimientos altos y una estereoespecificidad completa, proporcionando un ejemplo notable de la inducción asimétrica en un sistema biológico.

PROBLEMA 14-24

Muestre el resto del mecanismo para la formación del intermediario ciclado en la figura 14-6.

La mayoría de los éteres no experimentan sustituciones o eliminaciones nucleofílicas en condiciones básicas, debido a que un ion alcóxido es un mal grupo saliente. Sin embargo, los epóxidos tienen alrededor de 105 kJ/mol (25 kcal/mol) de tensión de anillo que se libera al abrirse el anillo, y esta tensión es suficiente para compensar el mal grupo saliente alcóxido. La figura 14-8 compara los perfiles de energía para el ataque nucleofílico sobre un éter y sobre un epóxido. El epóxido inicial es casi 105 kJ/mol (25 kcal/mol) mayor en energía que el éter, y su desplazamiento tiene una energía de activación menor.



14-13

Apertura del anillo de los epóxidos catalizada por una base

■ FIGURA 14-8

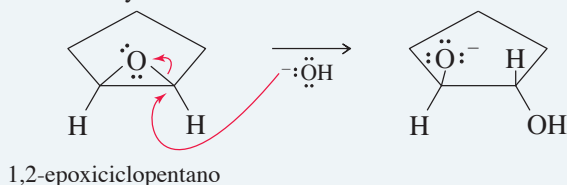
Perfiles de energía de los ataques nucleofílicos sobre éteres y epóxidos. Un epóxido es mayor en energía que un éter acíclico por una tensión de anillo de casi 105 kJ/mol (25 kcal/mol). La tensión de anillo se libera en el producto, dando una energía similar a la de los productos a partir del éter acíclico. La liberación de la tensión del anillo hace que el desplazamiento de un epóxido sea termodinámicamente favorable.

La reacción de un epóxido con el ion hidróxido conduce al mismo producto que la apertura del epóxido catalizada por un ácido: un 1,2-diol (glicol), con una estereoquímica anti. De hecho, puede utilizarse una reacción catalizada por un ácido o una catalizada por una base para abrir un epóxido, pero la reacción catalizada por un ácido se lleva a cabo bajo condiciones más suaves. A menos que esté presente un grupo funcional sensible a ácido, se prefiere la hidrólisis catalizada por un ácido.

MECANISMO 14-4 Apertura de epóxidos catalizada por una base

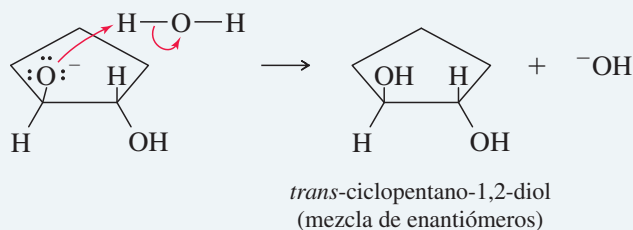
Las bases y los nucleófilos fuertes no atacan y rompen la mayoría de los éteres. Sin embargo, los epóxidos son más reactivos debido a que la apertura del epóxido libera la tensión del anillo de tres miembros. Las bases fuertes pueden atacar y abrir epóxidos, aun cuando el grupo saliente sea un alcóxido.

Paso 1: una base fuerte ataca y abre el anillo a un alcóxido.

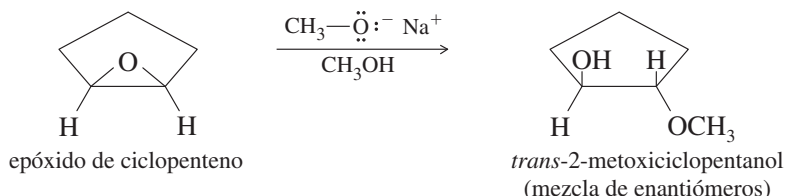


(Continúa)

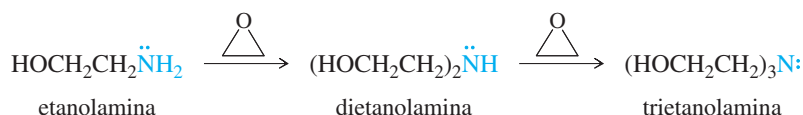
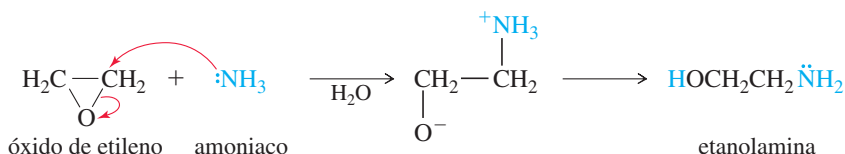
Paso 2: la protonación del alcóxido forma el diol.



Como el hidróxido, el ion alcóxido reacciona con epóxidos para formar los productos de la apertura del anillo. Por ejemplo, el óxido de ciclopenteno reacciona con metóxido de sodio en metanol para formar el mismo *trans*-2-metoxiciclopentanol producido en la apertura catalizada por un ácido en metanol.



Las aminas también pueden abrir epóxidos. El óxido de etileno reacciona con amoníaco acuoso para formar etanolamina, un reactivo industrial importante. El átomo de nitrógeno en la etanolamina sigue siendo nucleofílico, y la etanolamina puede reaccionar posteriormente para formar dietanolamina y trietanolamina. Pueden lograrse buenos rendimientos de etanolamina usando un exceso de amoníaco.



PROBLEMA 14-25

Proponga un mecanismo completo para la reacción del óxido de ciclopenteno con metóxido de sodio en metanol.

PROBLEMA 14-26

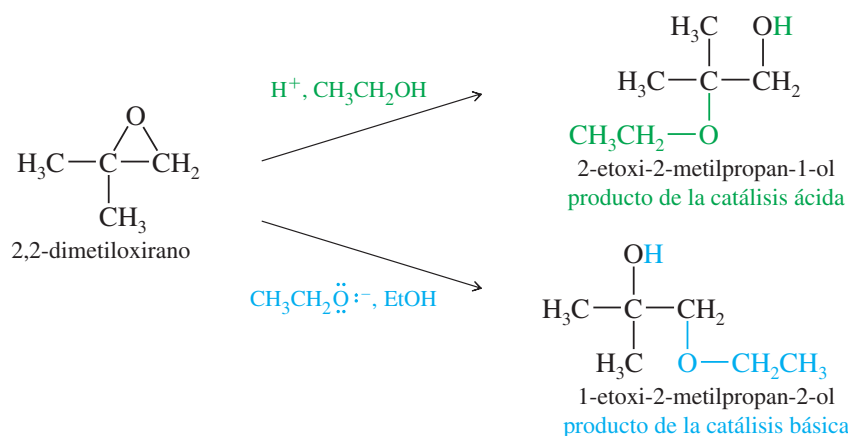
Prediga el producto principal cuando reacciona cada reactivo con óxido de etileno.

- | | |
|---|--|
| (a) NaOCH ₂ CH ₃ (etóxido de sodio) | (b) NaNH ₂ (amiduro de sodio) |
| (c) NaSPh (tiofenóxido de sodio) | (d) PhNH ₂ (anilina) |
| (e) KCN (cianuro de potasio) | (f) NaN ₃ (azida de sodio) |

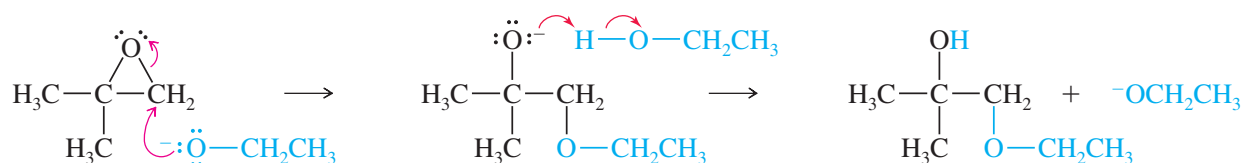
14-14

Orientación de la apertura del anillo del epóxido

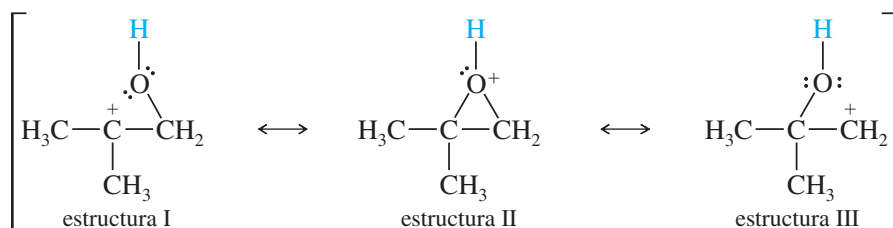
Los epóxidos sustituidos de manera simétrica (como el óxido de ciclopenteno, arriba) forman el mismo producto en las aperturas de anillo catalizadas por un ácido y catalizadas por una base. Sin embargo, un epóxido no simétrico puede formar productos distintos en condiciones catalizadas por un ácido y catalizadas por una base.



En condiciones básicas, el ion alcóxido simplemente ataca al átomo de carbono menos impedido en un desplazamiento S_N2 .



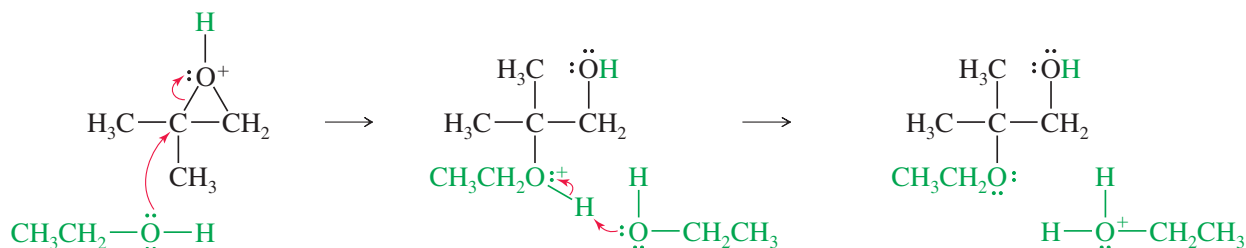
En condiciones ácidas, el alcohol ataca al epóxido protonado. Podría parecer que el alcohol atacaría al carbono de oxirano menos impedido, pero éste no es el caso. En el epóxido protonado, hay un balance que actúa entre la tensión del anillo y la energía que cuesta colocar alguna carga positiva en los átomos de carbono. Podemos representar esta compartición de carga positiva dibujando las siguientes tres formas resonantes:



Consejo para resolver problemas

Al proponer mecanismos para la apertura de epóxidos catalizada por un ácido, imagine que el epóxido protonado se abre al carbocatión más estable (más sustituido).

La estructura II es la estructura convencional para el epóxido protonado, mientras que las estructuras I y III muestran que los átomos de carbono de oxirano comparten parte de la carga positiva. El carbono terciario tiene una parte mayor de la carga positiva y es mucho más electrofílico; es decir, la estructura I es más importante que la III. El enlace entre el carbono terciario y el oxígeno es más débil, lo que implica una menor energía del estado de transición para el ataque en el carbono terciario. El ataque por el nucleófilo débil (etanol en este caso) es sensible a la fuerza del electrófilo y ocurre en el carbono terciario más electrofílico.



La apertura del anillo es similar a la apertura de un ion bromonio en la formación de una bromohidrina (sección 8-11) y a la apertura del ion mercurinio durante la oximercuración (sección 8-5). Las tres reacciones involucran la apertura de un anillo electrofílico de tres miembros

por un nucleófilo débil. El ataque se lleva a cabo en el átomo de carbono más electrofílico, el cual por lo regular es el carbono más sustituido debido a que puede soportar mejor la carga positiva. Por otro lado, la mayoría de las aperturas de epóxidos catalizadas por una base involucran el ataque por un nucleófilo fuerte en el átomo de carbono menos impedido.

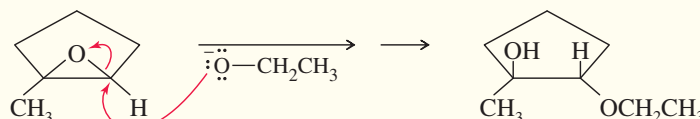
PROBLEMA RESUELTO 14-2

Prediga los productos principales para la reacción del 1-metil-1,2-epoxiciclopentano con

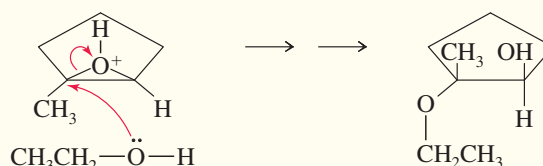
- etóxido de sodio en etanol
- H_2SO_4 en etanol

SOLUCIÓN

- El etóxido de sodio ataca al carbono secundario menos impedido para formar (*E*)-2-etoxi-1-metilciclopentanol.



- En condiciones ácidas, el alcohol ataca al átomo de carbono terciario más electrofílico del epóxido protonado. El producto es (*E*)-2-etoxi-2-metilciclopentanol.



Consejo

para resolver
problemas

Catalizada por un ácido:
El nucleófilo (disolvente) se adiciona al carbono más sustituido, el cual comparte la carga +.

Catalizada por una base:
el nucleófilo ataca al carbono menos sustituido, el cual está menos impedido.

PROBLEMA 14-27

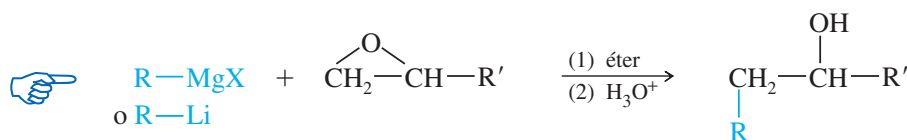
Prediga los productos principales de las siguientes reacciones, incluyendo la estereoquímica donde sea apropiado.

- 2,2-dimetiloxirano + $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$ (agua marcada con oxígeno)
- 2,2-dimetiloxirano + $\text{H}^{18}\text{O}^-/\text{H}_2^{18}\text{O}$
- (2*S*,3*R*)-2-etil-2,3-dimetiloxirano + $\text{CH}_3\text{O}^-/\text{CH}_3\text{OH}$
- (2*S*,3*R*)-2-etil-2,3-dimetiloxirano + $\text{H}^+/\text{CH}_3\text{OH}$

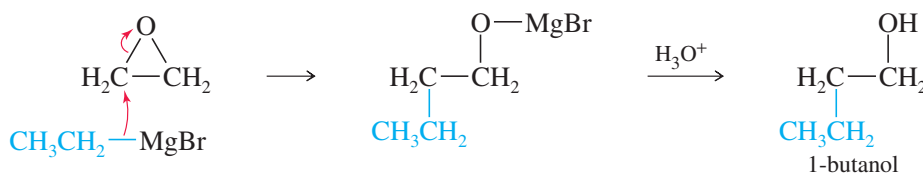
14-15

Reacciones de los epóxidos con reactivos de Grignard y de organolitio

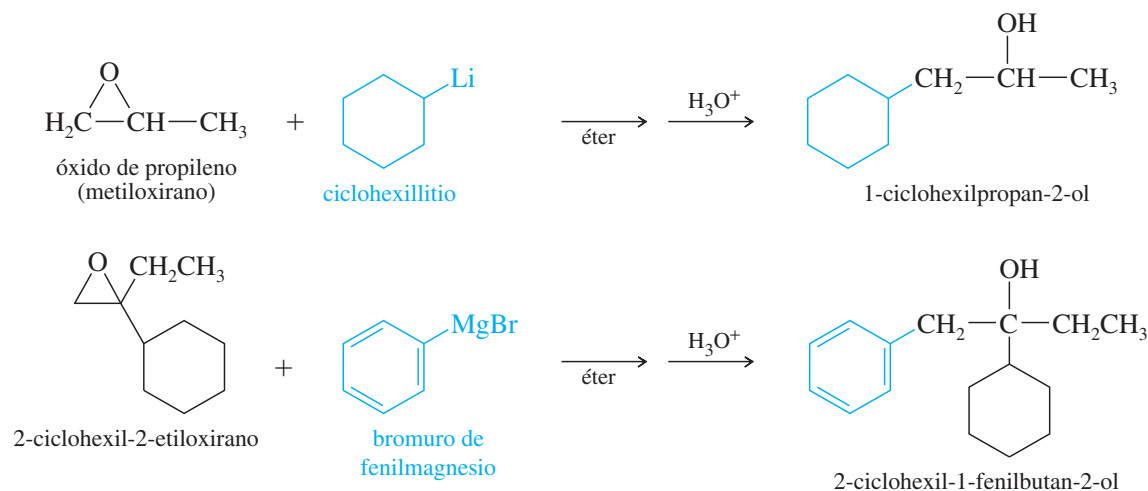
Como otros nucleófilos fuertes, los reactivos de Grignard y de organolitio atacan a los epóxidos para formar (después de la protonación) alcoholes provenientes de la apertura del anillo.



Por ejemplo, el bromuro de etilmagnesio reacciona con oxirano (óxido de etileno) para formar la sal de magnesio del butan-1-ol. La protonación forma el alcohol neutro.



En esta reacción pueden usarse epóxidos sustituidos, con el carbanión por lo regular atacando al átomo de carbono del epóxido menos impedido. Esta reacción funciona mejor si uno de los carbonos del oxirano no está sustituido, para permitir un ataque nucleofílico no impedido. Los reactivos de organolitio (RLi) son más selectivos que los reactivos de Grignard en el ataque al átomo de carbono del epóxido menos impedido. A menos que un átomo de carbono esté muy impedido, los reactivos de Grignard pueden formar mezclas de productos.



PROBLEMA 14-28

Dé los productos esperados de las siguientes reacciones. Incluya el paso de protonación donde sea necesario.

- 2,2-dimetiloxirano + bromuro de isopropilmagnesio
- óxido de propileno + *n*-butillitio
- ciclopentiloxirano + etillitio

Los primeros pegamentos se hacían de carbohidratos y proteínas. La pasta de trigo usa el gluten en el trigo, el carbohidrato pegajoso que mantiene unido al pan. El pegamento derivado de la piel de animales es un colágeno que contiene un extracto de proteínas de los cueros, pezuñas y tendones de los animales. El pegamento de la piel se ha utilizado para pegar madera y papel durante cientos de años, y se sigue usando para instrumentos musicales finos y otros artículos que deben desmontarse con facilidad sin dañar la madera. Sin embargo, este pegamento es soluble en agua y la unión falla con rapidez en un entorno húmedo. No llena cavidades debido a que se encoje a una fracción de su volumen mojado a medida que se seca. Los pegamentos derivados de la caseína (una proteína de la leche) se desarrollaron para formar una unión más fuerte y resistente al agua. Un pegamento de caseína (como el de Elmer's®) da una unión tan fuerte como el de la mayoría de las maderas, y resiste al agua por horas antes de ablandarse. Pero no llena bien cavidades y no funciona bien con metales y plásticos.

Imagine un pegamento que no se encoja a medida que se endurezca por completo; llene cavidades de manera perfecta de modo que las piezas no necesiten ajustarse tan cerca. Se mantenga por siempre en agua y sea al menos tan fuerte como la madera y el plástico, y pegue cualquier cosa: madera, metal, plástico, etcétera. Dure por siempre en los estantes sin endurecerse, pero que se seque rápido una vez que las piezas estén en su lugar. Pueda derretirse de tal manera que llene vacíos pequeños o sea grueso y pastoso para que se mantenga en su lugar mientras se endurece.

El pegamento ideal era sólo un sueño hasta el desarrollo de los adhesivos epóxicos. Los adhesivos epóxicos se polimerizan en el lugar donde se aplican, por lo que toman la forma de las superficies de unión de manera perfecta y se adhieren a las irregularidades microscópicas en las superficies. No hay disolvente que se evapore, por lo que no hay encogimiento. Los adhesivos epóxicos se enlazan por medio de enlaces de éter, por lo que no les afecta el agua. Usan un prepolímero que puede ser tan fluido o tan viscoso como se desee, y usan un agente de endurecimiento que puede modificarse para controlar el tiempo de secado. En ausencia del agente de endurecimiento, tienen un tiempo de vida largo en el estante.

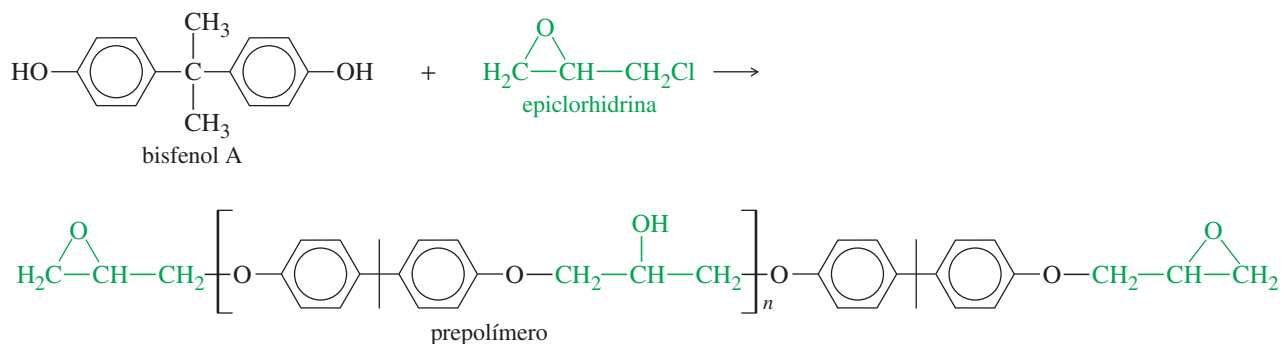
14-16

Resinas epóxicas: la llegada de los pegamentos modernos

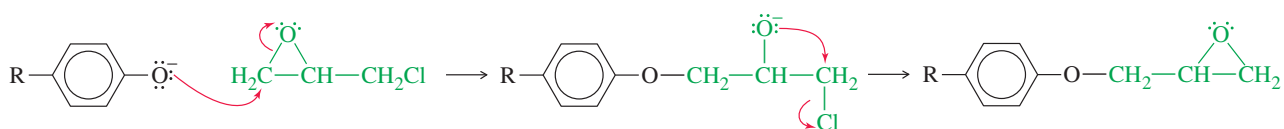


Las resinas epoxi unen al grafito y a las fibras de polímero en los laminados usados en la industria aeroespacial.

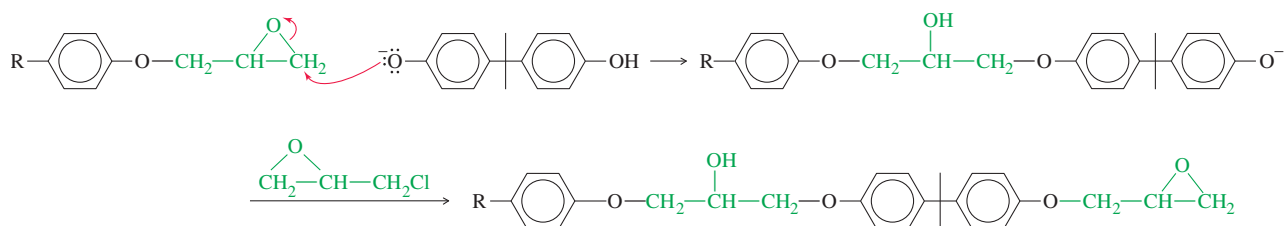
La mayoría de las resinas epóxicas usa un prepolímero hecho de *bisfenol A* y epiclorhidrina.



En condiciones catalizadas por una base, el anión del bisfenol A abre el epóxido de la epiclorhidrina para formar un alcóxido que queda cerrado en el otro extremo, formando otro epóxido.

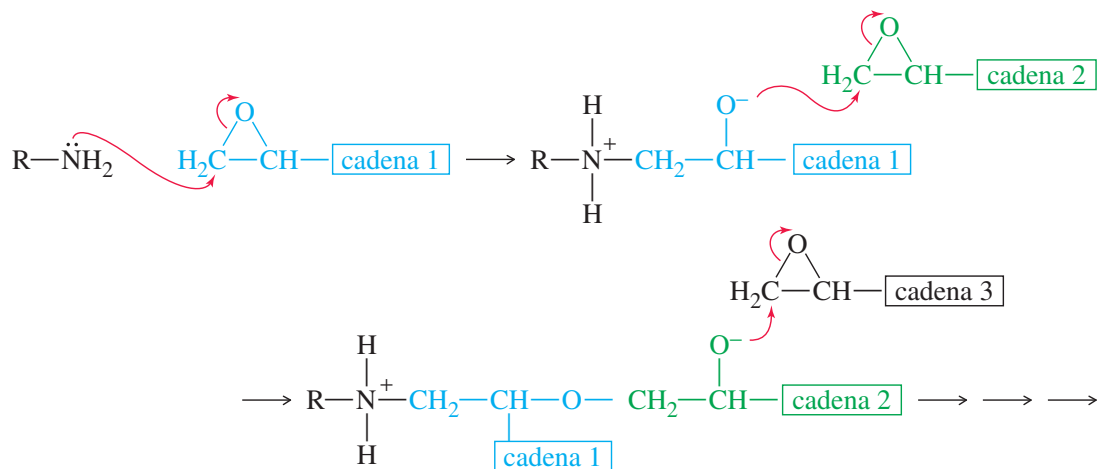


Este segundo epóxido reacciona con otra molécula de bisfenol A. Cada molécula de bisfenol A puede reaccionar con dos moléculas de epiclorhidrina.

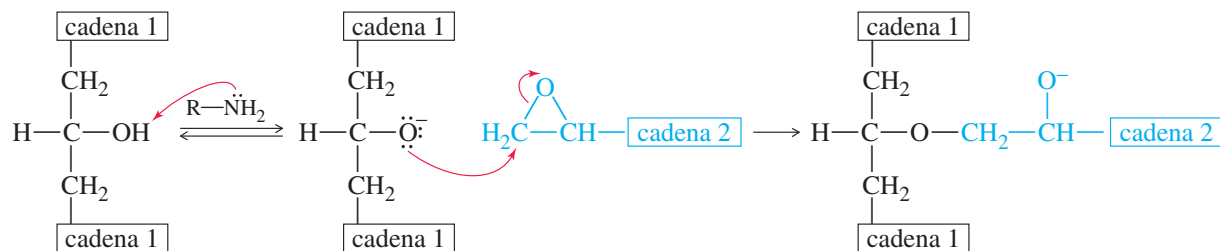


Con cantidades exactamente iguales de bisfenol A y epiclorhidrina, esta polimerización continuaría hasta que las cadenas de polímero fueran muy largas y el material fuera un polímero sólido. Sin embargo, en la preparación de resinas epóxicas, se adiciona un exceso de epiclorhidrina para formar cadenas cortas con epiclorhidrinas en ambos extremos. Más epiclorhidrina forma cadenas más cortas y un prepolímero fluido. Menos epiclorhidrina forma cadenas más largas (que contienen hasta 25 unidades de epiclorhidrina/bisfenol A) y un prepolímero más viscoso.

Cuando compramos pegamentos epóxicos, vienen en dos partes: la resina (prepolímero) y el endurecedor. El endurecedor puede ser cualquiera de entre una gran variedad de compuestos que tienen propiedades básicas o nucleofílicas. Las poliaminas son los endurecedores más comunes. El endurecedor puede atacar a un grupo epóxido terminal, iniciando una polimerización en los extremos de las cadenas.



O el endurecedor puede desprotonar un grupo hidroxilo del interior de la cadena, formando enlaces cruzados de una cadena con otra. El polímero final es una red tridimensional intrincada que es fuerte y resistente al ataque químico.

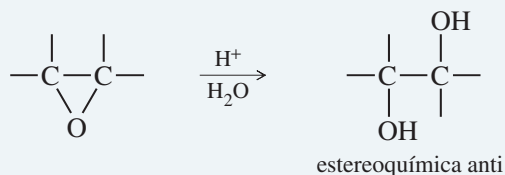


en medio de la cadena 1

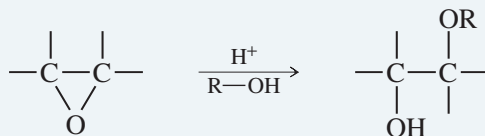
RESUMEN Reacciones de los epóxidos

1. Apertura catalizada por un ácido (secciones 8-13 y 14-12)

a. En agua

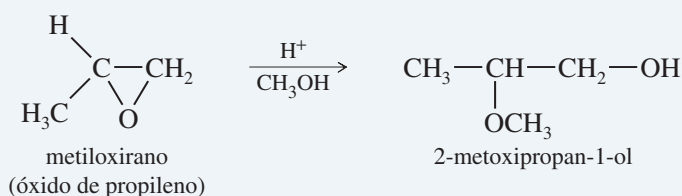


b. En alcoholes

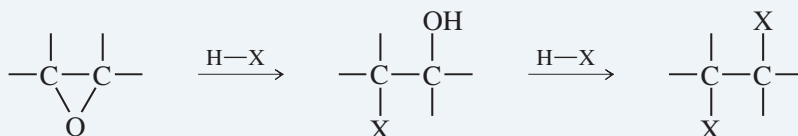


El grupo alcoxi se enlaza al carbono más sustituido.

Ejemplo

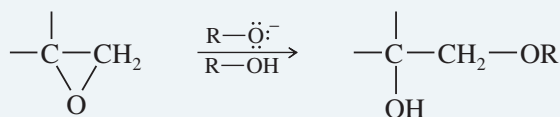


c. Usando ácido halohídricos ($X = Cl, Br, I$)



2. Apertura catalizada por una base

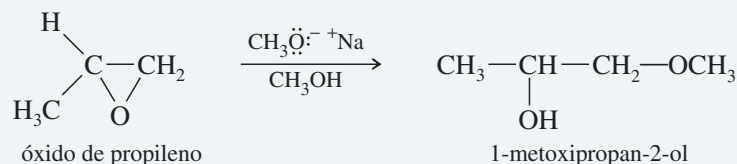
a. Con alcóxidos o hidróxido (sección 14-13)



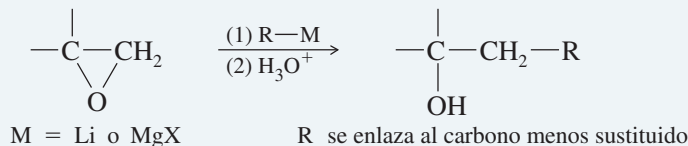
(Continúa)

El grupo alcoxi se enlaza al carbono menos sustituido.

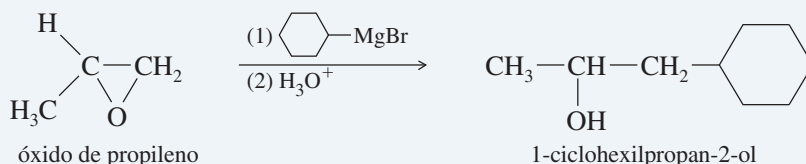
Ejemplo



b. Con organometálicos (sección 14-15)



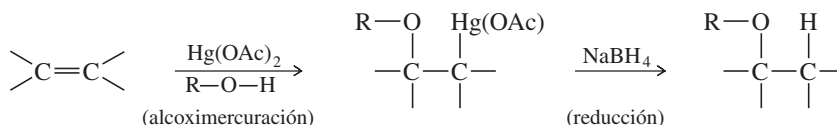
Ejemplo



14

Glosario

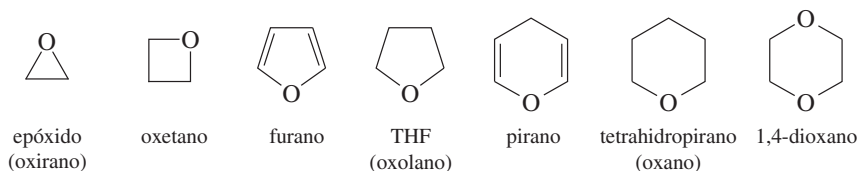
alcoximercuración Adición de mercurio y un grupo alcoxi a un enlace doble, por lo regular por medio de una disolución de acetato mercúrico en un alcohol. La alcoximercuración por lo regular es seguida por la reducción con borohidruro de sodio (**desmercuración**) para formar un éter. (p. 636)



autooxidación Cualquier oxidación que proceda de manera espontánea usando el oxígeno en el aire. La autooxidación de éteres forma hidropéroxidos y péroxidos de dialquilo. (p. 641)

compuesto heterocíclico (heterociclo) Compuesto que contiene un anillo en el que uno o más átomos del anillo son elementos distintos al carbono. A los átomos del anillo distintos al carbono se les llaman **heteroátomos**. (p. 631)

éteres heterocíclicos:



dioxano Éter heterocíclico con dos átomos de oxígeno en un anillo de seis miembros. (p. 632)

epoxidación Oxidación de un alqueno a un epóxido. Por lo regular se logra tratando el alqueno con un peroxiácido. (p. 644)

epóxido (oxirano) Compuestos que contiene un éter heterocíclico de tres miembros. (p. 631)

éter Compuestos con dos grupos alquilo (o arilo) enlazados a un átomo de oxígeno, $\text{R}-\text{O}-\text{R}'$. (p. 625)

éter asimétrico: éter con dos grupos alquilo distintos.

éter simétrico: éter con dos grupos alquilo idénticos.

éter corona Poliéter cíclico grande usado para complejar y solvatar cationes en disolventes no polares. (p. 629)

furano Éter heterocíclico de cinco miembros con dos enlaces dobles carbono-carbono; o un derivado del furano. (p. 632)

grupo alcoxi (grupo alcoxilo) Sustituyente que consiste en un grupo alquilo enlazado a través de un átomo de oxígeno, —O—R . (p. 630)

halohidrina Compuesto que tiene un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. Las clorhidrinas, las bromohidrinas y las yodohidrinas son las más comunes. (p. 645)

MCPBA Abreviación de las siglas en inglés para el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, un agente de epoxidación común. (p. 644)

MMPP Abreviación de las siglas en inglés para el monoperoxiftalato de magnesio, un peroxiácido relativamente estable usado con frecuencia en las epoxidaciones a gran escala. (p. 645)

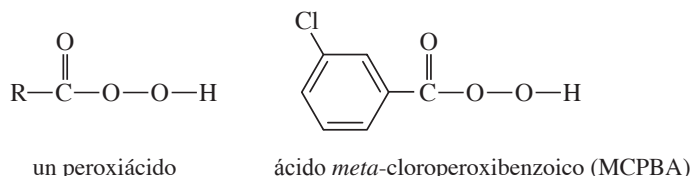
oxano Nombre sistemático para un éter cíclico de seis miembros (un tetrahidropirano). (p. 632)

oxetano Compuesto que contiene un éter heterocíclico de cuatro miembros. (p. 632)

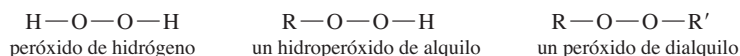
oxirano Nombre sistemático para un epóxido o de manera específica para el óxido de etileno. (p. 631)

oxolano Nombre sistemático para un éter cíclico saturado de cinco miembros (un tetrahidrofurano). (p. 632)

peroxiácido (perácido) Ácido carboxílico con un oxígeno extra en el grupo hidroxilo. (p. 644)



peróxido Cualquier compuesto que contiene el enlace —O—O— . El enlace oxígeno-oxígeno se rompe con facilidad y los peróxidos orgánicos son propensos a explosiones. (p. 641)



pirano Éter heterocíclico de seis miembros con dos enlaces dobles carbono-carbono; o un derivado del pirano. (p. 632)

reacción concertada Reacción que se lleva a cabo en un solo paso, con rompimiento y formación simultánea de enlaces. (p. 645)

resinas epóxicas Polímeros formados al condensar epiclorhidrina con un compuestos dihidroxi, con mayor frecuencia bisfenol A. (p. 655)

ruptura α Rompimiento de un enlace entre el primer y segundo átomos de carbono adyacentes al átomo de oxígeno de éter (u otro grupo funcional). (p. 633)

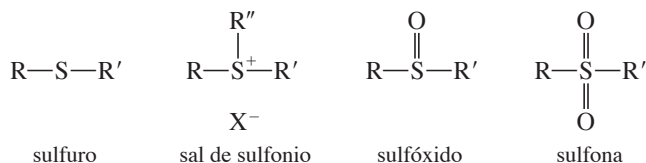
sal de sulfonio Sal que contiene un átomo de azufre enlazado a tres grupos alquilo, R_3S^+ , y un contraión (vea a continuación). (p. 643)

síntesis de Williamson de éteres Formación de un éter por medio de la reacción $\text{S}_\text{N}2$ de un ion alcóxido con un haluro de alquilo o un tosilato. En general, el electrófilo ($\text{R}'\text{—X}$) debe ser primario o en ocasiones secundario. (p. 635)



sulfona Compuesto de la forma $\text{R—SO}_2\text{—R}'$ (vea abajo). (p. 642)

sulfóxido Compuesto de la forma $\text{R—SO—R}'$ (vea a continuación). (p. 642)



sulfuro (tioéter) Compuestos con dos grupos alquilo (o arilo) enlazados a un átomo de azufre, $\text{R—S—R}'$. (p. 642)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 14

1. Dibujar y nombrar éteres y éteres heterocíclicos, incluyendo epóxidos.
2. Predecir los puntos de ebullición y las solubilidades relativas de los éteres.
3. Explicar cómo los disolventes tipo éter estabilizan reactivos electrofílicos y por qué son compatibles con los reactivos organometálicos.
4. Determinar las estructuras de los éteres a partir de sus espectros y explicar sus absorciones y fragmentaciones características.
5. Diseñar síntesis de laboratorio eficientes de éteres y epóxidos, incluyendo
 - (a) La síntesis de Williamson de éteres
 - (b) Alcoximercuración-desmercuración
 - (c) Epoxidación con un peroxiácido
 - (d) Ciclación de halohidrinás promovida por una base
6. Predecir los productos de las reacciones de éteres y epóxidos, incluyendo
 - (a) Ruptura y autooxidación de éteres
 - (b) Aperturas de epóxidos promovidas por un ácido y una base
 - (c) Reacciones de epóxidos con reactivos organometálicos
7. Emplear su conocimiento sobre los mecanismos de las reacciones de éteres y epóxidos para proponer mecanismos y productos en reacciones similares que nunca ha visto.

Problemas de estudio

14-29 Defina de manera breve cada término y dé un ejemplo.

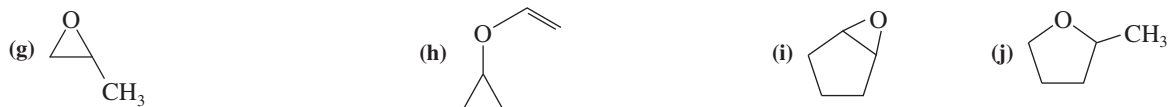
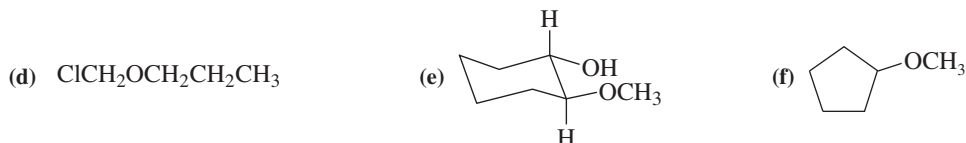
- | | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| (a) autooxidación | (b) síntesis de Williamson de éteres | (c) alcoximercuración-desmercuración |
| (d) compuesto heterocíclico | (e) epoxidación | (f) reacción concertada |
| (g) éter no simétrico | (h) éter corona | (i) sal de sulfonio |
| (j) MCPBA | (k) furano | (l) sulfuro |
| (m) oxirano | (n) pirano | (o) sulfóxido |

14-30 Escriba las fórmulas estructurales para los siguientes compuestos.

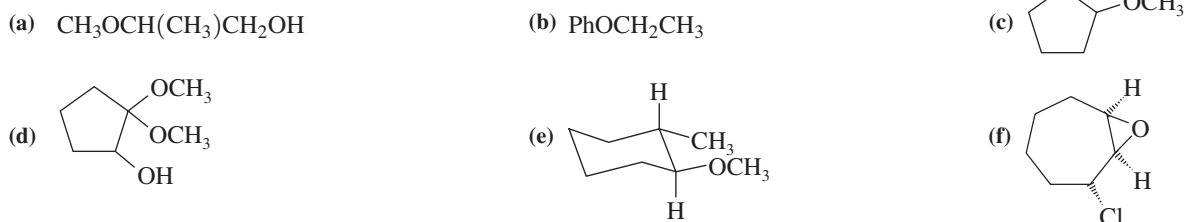
- | | | |
|---------------------------------|---|--------------------------------------|
| (a) éter etil isopropílico | (b) éter di- <i>n</i> -butílico | (c) 2-etoxioctano |
| (d) éter divinílico | (e) éter alil metílico | (f) óxido de ciclohexeno |
| (g) <i>cis</i> -2,3-epoxihexano | (h) (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-metoxipentan-3-ol | (i) <i>trans</i> -2,3-dimetiloxirano |

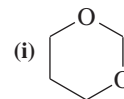
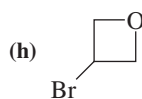
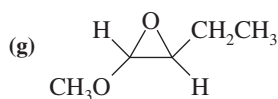
14-31 Dé los nombres comunes para los siguientes compuestos.

- (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (b) $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (c) $\text{PhOCH}_2\text{CH}_3$



14-32 Dé los nombres de la IUPAC para los siguientes compuestos.



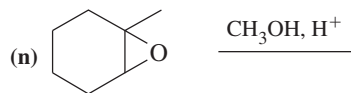
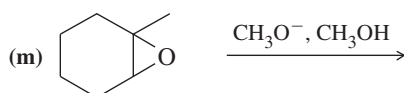
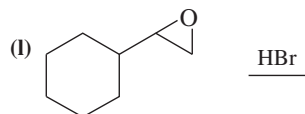
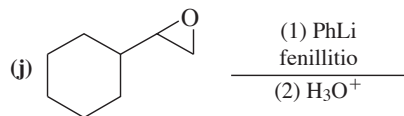
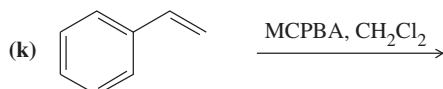


14-33 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

- (a) éter *sec*-butil isopropílico + HBr conc., calor
 (c) éter di-*n*-butílico + NaOH conc. caliente
 (e) etoxibenceno + HI conc., calor
 (g) *trans*-2,3-epoxioctano + H⁺, H₂O

- (b) 2-etoxi-2-metilpentano + HBr conc., calor
 (d) éter di-*n*-butílico + Na metálico
 (f) 1,2-epoxihexano + H⁺, CH₃OH
 (h) óxido de propileno + metilamina (CH₃NH₂)

(i) *ter*-butóxido de potasio + bromuro de *n*-butilo



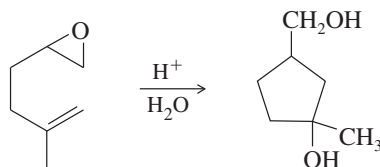
14-34 (Una historia verdadera.) Un estudiante recién graduado sin experiencia ingresó a un laboratorio y comenzó a trabajar. Necesitaba algo de éter dietílico para una reacción, por lo que abrió una lata vieja y oxidada de 1 galón etiquetada como “éter etílico” y descubrió que sólo contenía medio galón. Para purificar el éter, el estudiante montó un aparato de destilación; comenzó una destilación cuidadosa y fue al almacén por los demás reactivos que necesitaba. Mientras estaba en la bodega, el estudiante escuchó un “boom” apagado. Rápidamente regresó a su laboratorio para encontrarse a un trabajador de otro laboratorio apagando un incendio. La mayor parte del aparato de destilación estaba incrustado en el techo.

- (a) Explique qué es lo que pudo haber sucedido.
 (b) Explique cómo este casi desastre pudo haberse prevenido.

14-35 (a) Muestre cómo sintetizaría el enantiómero (*R*) puro del sulfuro de 2-butil metilo comenzando con (*R*)-butan-2-ol y cualquier reactivo que necesite.
 (b) Muestre cómo sintetizaría el enantiómero (*S*) del producto.

14-36 (a) Prediga los valores de *m/z* y las estructuras de los fragmentos más abundantes que observaría en el espectro de masas del éter di-*n*-propílico.
 (b) Dé las fragmentaciones lógicas que expliquen los siguientes iones observados en el espectro de masas del 2-metoxipentano: 102, 87, 71, 59, 31.

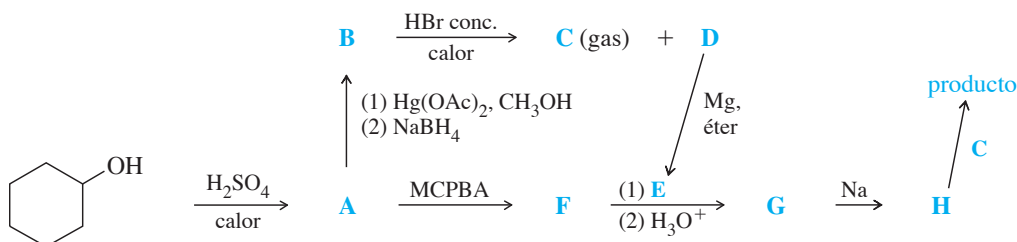
14-37 La siguiente reacción se parece a la ciclación del óxido de escualeno catalizada por un ácido. Proponga un mecanismo para esta reacción.



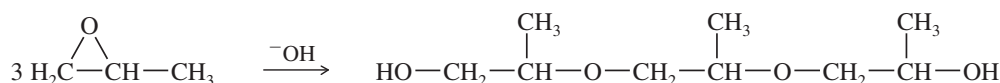
14-38 Muestre cómo convertiría hex-1-eno en cada uno de los siguientes compuestos. Puede usar cualquier reactivo adicional y disolvente que necesite.

- (a) 2-metoxihexano
 (b) 1-metoxihexano
 (c) 1-fenilhexan-2-ol
 (d) 1-metoxihexan-2-ol
 (e) 2-metoxihexan-1-ol

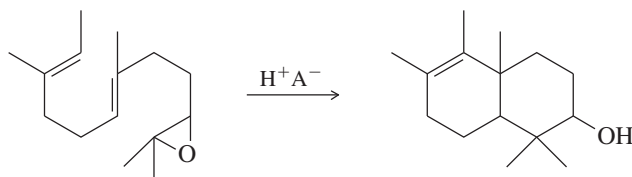
14-39 Dé las estructuras de los intermediarios **A** a **H** en la siguiente síntesis del *trans*-1-ciclohexil-2-metoxiciclohexano.



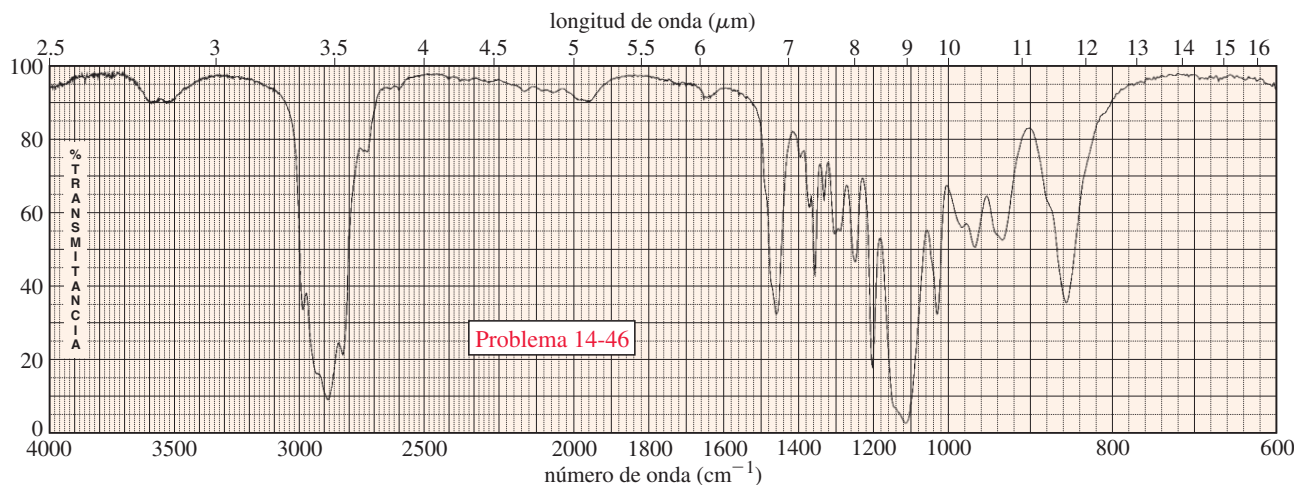
- 14-40** (Otra historia verdadera.) Una estudiante en el laboratorio de química orgánica llevó a cabo la reacción de yoduro de metilmagnesio con acetona (CH_3COCH_3), seguida por hidrólisis. Durante la destilación para aislar el producto, olvidó marcar los frascos que usó para recolectar las fracciones. Entregó un producto de fórmula $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ que hervía a 35°C . El espectro de IR sólo mostró un estiramiento débil del O—H a alrededor de 3300 cm^{-1} y el espectro de masas mostró un pico débil en m/z de 59. El espectro de RMN mostró un cuarteto ($J = 7\text{ Hz}$) de área 2 en δ 3.5 y un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) de área 3 en δ 1.3. Proponga una estructura para este producto, explique cómo corresponde a los espectros observados y sugiera cómo aisló la estudiante este compuesto.
- 14-41** Muestre cómo sintetizaría los siguientes éteres en buen rendimiento a partir de las materias primas indicadas y cualquier reactivo adicional necesario.
- éter ciclopentil *n*-propílico a partir de ciclopentanol y propan-1-ol
 - éter *n*-butil fenílico a partir de fenol y butan-1-ol
 - 2-etoxioctano a partir de un octeno
 - 1-metoxidecano a partir de un deceno
 - 1-etoxi-1-metilciclohexano a partir de 2-metilciclohexanol
 - trans*-2,3-epoxioctano a partir de octan-2-ol
- 14-42** Existen cuatro maneras diferentes de preparar 2-etoxioctano a partir de octan-2-ol empleando la síntesis de Williamson de éteres. Cuando el (–)-octan-2-ol puro de -8.24° de rotación específica se trata con sodio metálico y después yoduro de etilo, el producto es 2-etoxioctano con una rotación específica de -15.6° . Cuando el (–)-octan-2-ol puro se trata con cloruro de tosilo y piridina, y después con etóxido de sodio, el producto también es 2-etoxioctano. Prediga la rotación del 2-etoxioctano haciendo uso del procedimiento de tosilación/etóxido de sodio, y proponga un mecanismo detallado para respaldar su predicción.
- 14-43** En condiciones catalizadas por una base, pueden reaccionar varias moléculas de óxido de propileno para formar polímeros cortos. Proponga un mecanismo para la formación catalizada por una base del siguiente trímero.

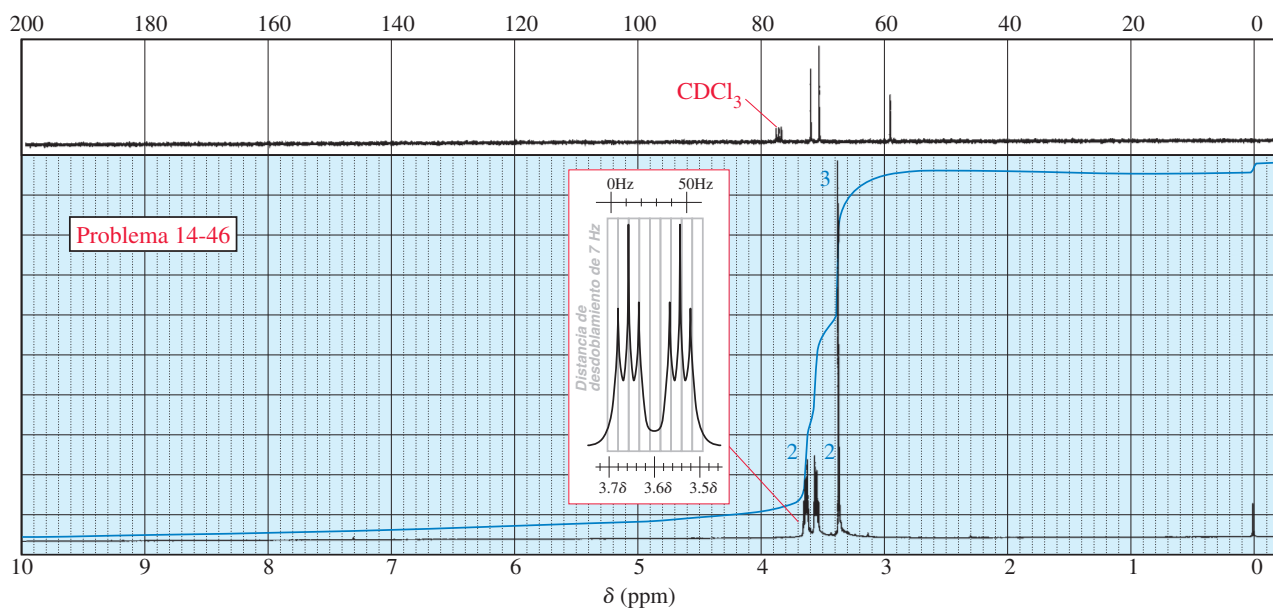


- 14-44** En las condiciones correctas, la siguiente ciclación doble catalizada por un ácido procede en rendimientos notablemente buenos. Proponga un mecanismo. ¿Esta reacción se parece a algún proceso biológico que haya visto?

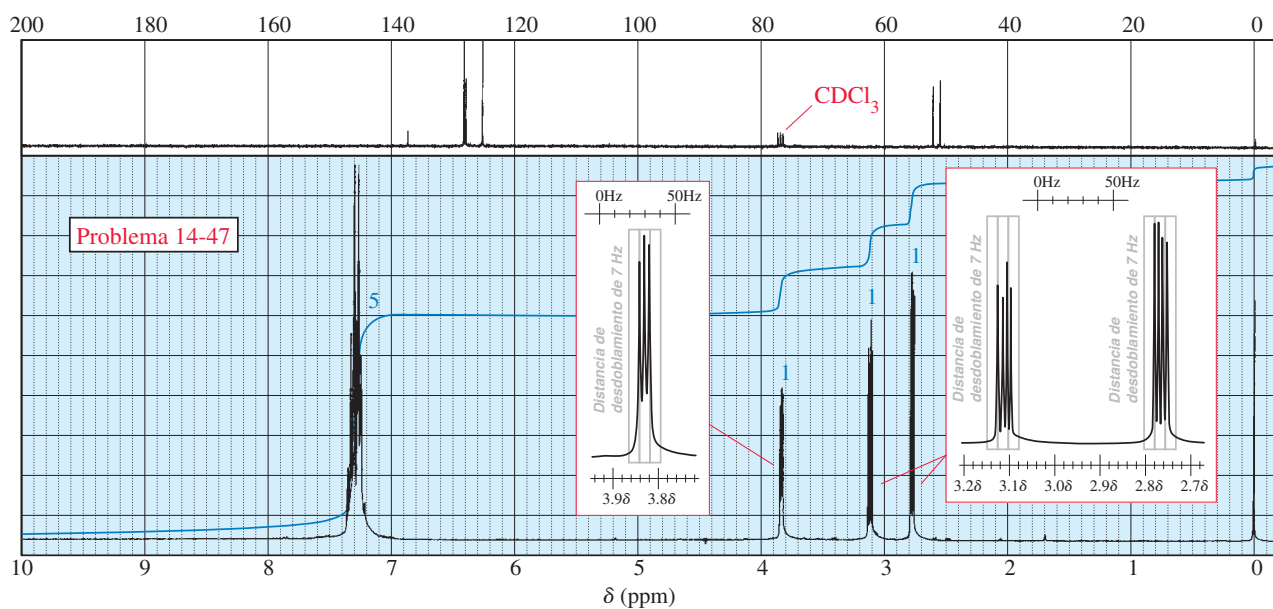
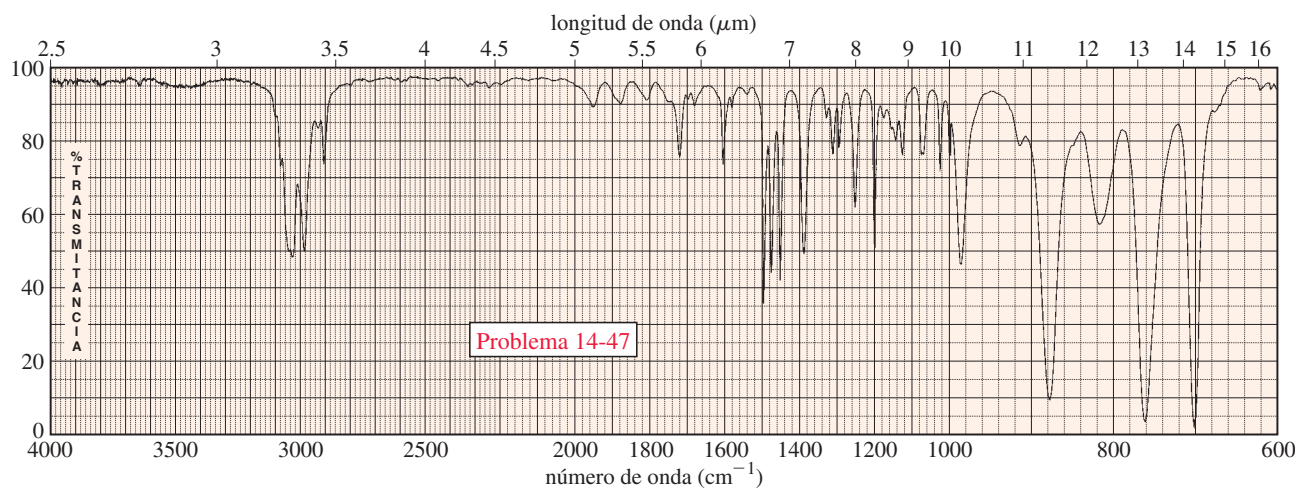


- *14-45** El óxido de propileno es una molécula quiral. La hidrólisis del óxido de propileno forma propilenglicol, otra molécula quiral.
- Dibuje los enantiómeros del óxido de propileno.
 - Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido del óxido de (R)-propileno puro.
 - Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por una base del óxido de (R)-propileno puro.
 - Explique por qué la hidrólisis catalizada por un ácido del óxido de propileno ópticamente activo forma un producto con un menor exceso enantiomérico y una rotación opuesta a la del producto de la hidrólisis catalizada por una base.
- *14-46** Se llevó a cabo una reacción catalizada por un ácido usando metil cellosolve (2-metoxietanol) como disolvente. Cuando el 2-metoxietanol se volvió a destilar, también se recuperó una fracción de punto de ebullición más alto (pe de 162°C). El espectro de masas de esta fracción mostró una masa molecular de 134. Aquí se muestran los espectros de IR y de RMN. Determine la estructura de este compuesto y proponga un mecanismo para su formación.

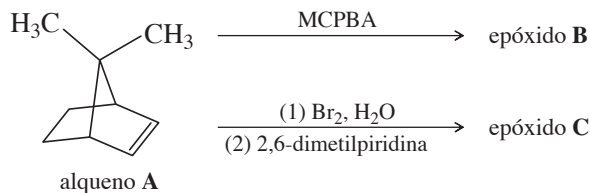




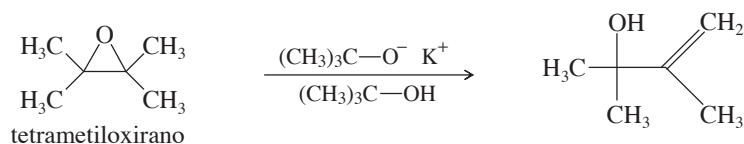
- 14-47 Un compuesto de fórmula molecular C_8H_8O da los espectros de IR y de RMN mostrados aquí. Proponga una estructura y muestre cómo es consistente con las absorciones observadas.



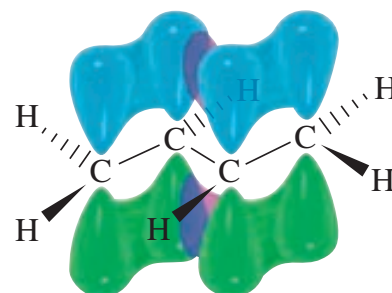
- *14-48** Un estudiante recién graduado estaba estudiando las propiedades insecticidas de una serie de epóxidos policíclicos. Epoxidó el alqueno **A** usando dos métodos diferentes. Primero usó MCPBA, el cual dio un rendimiento excelente de un epóxido que etiquetó como **B**. Después trató el alqueno **A** con agua de bromo para formar una bromohidrina, seguido por 2,6-dimetilpiridina (vea la página 646) para formar un epóxido con un rendimiento bueno. Para su sorpresa, el segundo método produjo un epóxido (**C**) con propiedades físicas y químicas distintas a las del primero. En particular, **C** reacciona con nucleófilos fuertes mucho más rápido que **B**. Proponga estructuras para **B** y **C**, y proponga mecanismos para mostrar por qué se formaron productos diferentes. Explique por qué **C** reacciona mucho más rápido con nucleófilos fuertes.



- *14-49** El tetrametiloxirano está muy impedido para experimentar la sustitución nucleofílica mediante el alcóxido impedido, *ter*-butóxido de potasio. En su lugar, el producto es el alcohol alílico mostrado. Proponga un mecanismo para explicar esta reacción. ¿Qué tipo de mecanismo sigue?



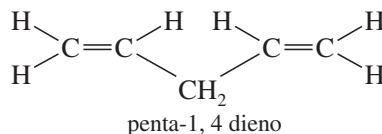
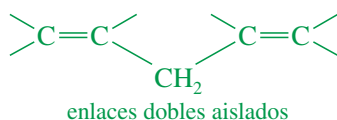
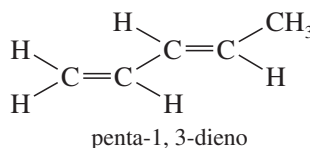
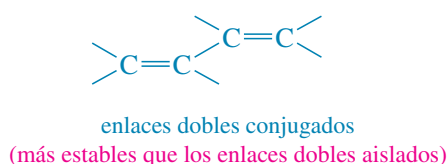
SISTEMAS CONJUGADOS, SIMETRÍA ORBITAL Y ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA



15-1

Introducción

Los enlaces dobles pueden interactuar entre sí si están separados por un solo enlace. Se dice que tales enlaces dobles que interactúan son **conjugados**. Los enlaces dobles separados por dos o más enlaces sencillos tienen poca interacción y se les llama **enlaces dobles aislados**. Por ejemplo, el penta-1,3-dieno tiene enlaces dobles conjugados, mientras que el penta-1,4-dieno tiene enlaces dobles aislados.

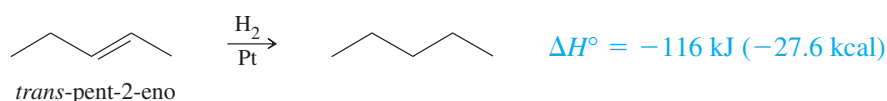
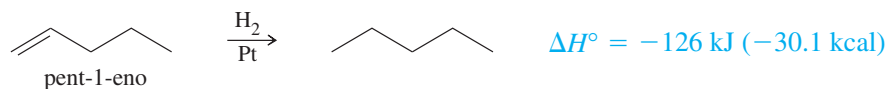


Debido a la interacción entre los enlaces dobles, los sistemas que contienen enlaces dobles conjugados tienden a ser más estables que los sistemas similares con enlaces dobles aislados. En este capítulo consideraremos las propiedades únicas de los sistemas conjugados, las razones teóricas de esta estabilidad extra y algunas de las reacciones características de las moléculas que contienen enlaces dobles conjugados. También estudiaremos la espectroscopia ultravioleta, una herramienta para la determinación de las estructuras de los sistemas conjugados.

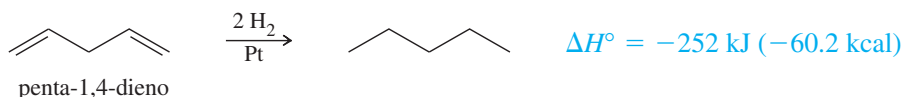
15-2

Estabilidades de
los dienos

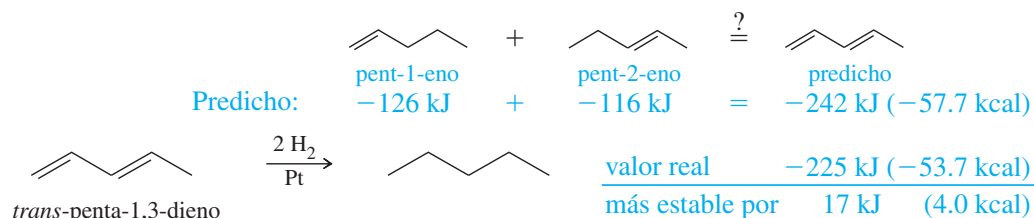
En el capítulo 7 utilizamos los **calores de hidrogenación** para comparar las estabilidades relativas de los alquenos. Por ejemplo, los calores de hidrogenación del pent-1-eno y el *trans*-pent-2-eno muestran que el enlace doble disustituido en el *trans*-pent-2-eno es 10 kJ/mol (2.5 kcal/mol) más estable que el enlace doble monosustituido en el pent-1-eno.



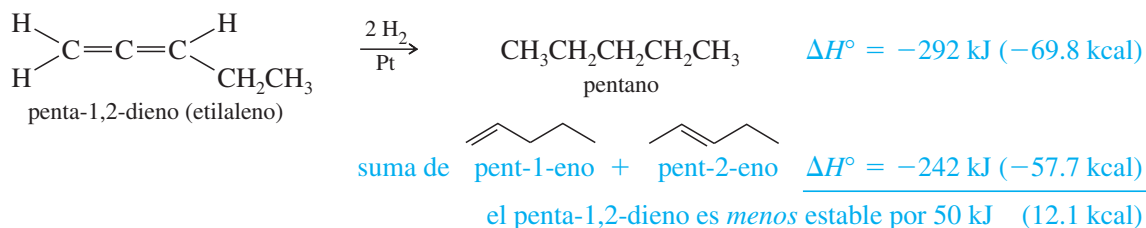
Cuando una molécula tiene dos enlaces dobles aislados, el calor de hidrogenación es cercano a la suma de los calores de hidrogenación para los enlaces dobles individuales. Por ejemplo, el calor de hidrogenación del penta-1,4-dieno es -252 kJ/mol (-60.2 kcal/mol), casi el doble que el del pent-1-eno.



Para los dienos conjugados, el calor de hidrogenación es menor que la suma para los enlaces dobles individuales. Por ejemplo, el *trans*-penta-1,3-dieno tiene un enlace doble monosustituido como el del pent-1-eno y un enlace doble disustituido como el del pent-2-eno. La suma de los calores de hidrogenación del pent-1-eno y del pent-2-eno es de -242 kJ (-57.7 kcal), pero el calor de hidrogenación del *trans*-penta-1,3-dieno sólo es de -225 kJ/mol (-53.7 kcal/mol), lo que muestra que el dieno conjugado tiene una estabilidad extra de casi 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol).



¿Qué sucede si dos enlaces dobles están todavía más cercanos entre sí que en el caso conjugado? A los enlaces dobles sucesivos sin intervención de enlaces sencillos se les llaman **enlaces dobles acumulados**. Considere el penta-1,2-dieno, el cual contiene enlaces dobles acumulados. A tales sistemas de 1,2-dieno también se les llaman **alenos**, por el miembro más sencillo de la clase, el propa-1,2-dieno o “aleno”, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$. El calor de hidrogenación del penta-1,2-dieno es de -292 kJ/mol (-69.8 kcal/mol), un valor mayor que cualquiera de los otros pentadienos.

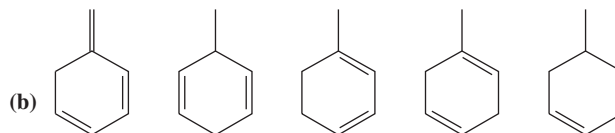


Debido a que el penta-1,2-dieno tiene un calor de hidrogenación mayor que el penta-1,4-dieno, concluimos que los enlaces dobles acumulados de los alenos son menos estables que los enlaces dobles aislados y mucho menos estables que los enlaces dobles conjugados. La figura 15-1 resume la estabilidad relativa de los dienos aislados, conjugados y acumulados, y la compara con la de los alquinos.

PROBLEMA 15-1

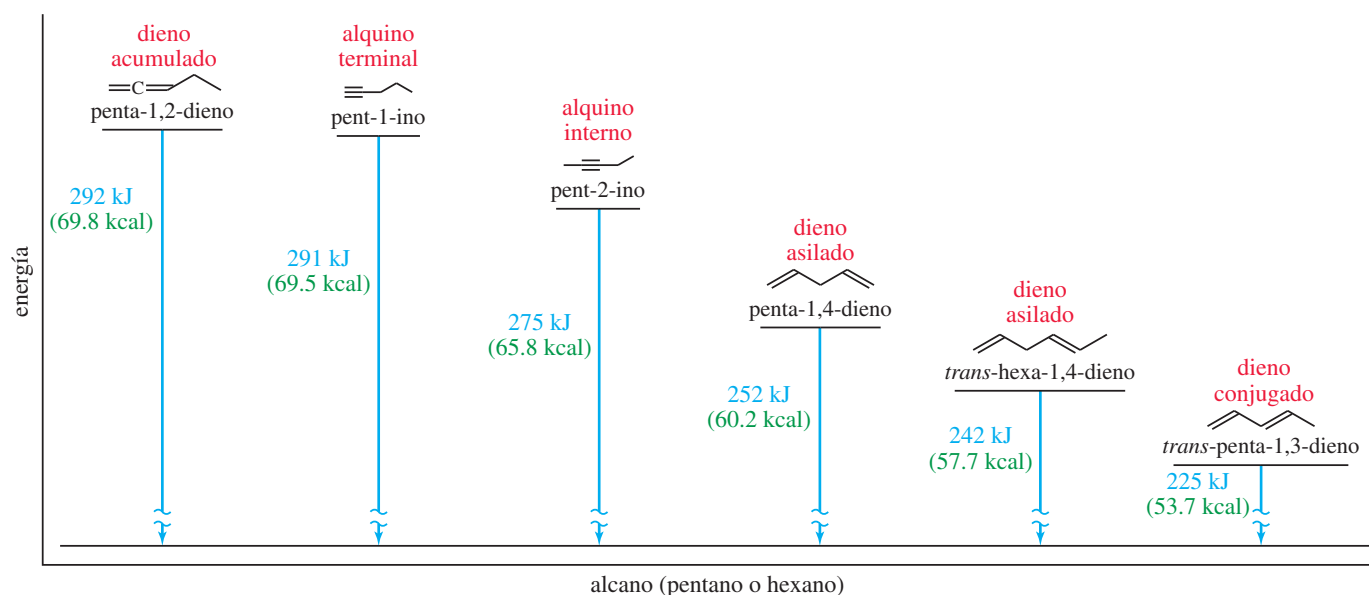
Clasifique cada grupo de compuestos en orden del incremento del calor de hidrogenación.

(a) hexa-1,2-dieno; hexa-1,3,5-trieno; hexa-1,3-dieno; hexa-1,4-dieno; hexa-1,5-dieno; hexa-2,4-dieno



PROBLEMA 15-2

En una disolución ácida fuerte, el ciclohexa-1,4-dieno se tautomeriza a ciclohexa-1,3-dieno. Proponga un mecanismo para este reordenamiento y explique por qué es favorable de manera energética.



■ FIGURA 15-1

Energías relativas de los dienos conjugados, aislados y acumulados en comparación con los alquinos, con base en los calores de hidrogenación molares.

PROBLEMA 15-3

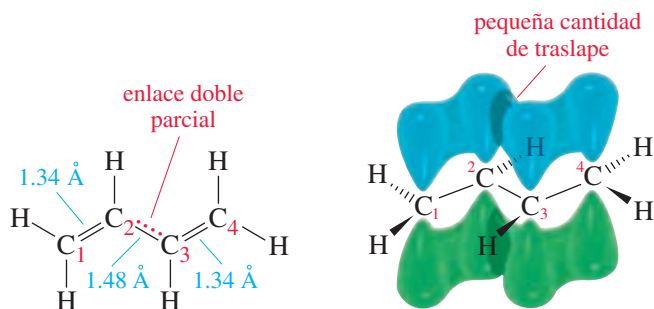
(Repaso) El átomo de carbono central de un aleno es un miembro de dos enlaces dobles y tiene un arreglo de orbitales interesante que mantiene los dos extremos de la molécula en ángulos rectos entre sí.

- Dibuje un diagrama de orbitales del aleno, que muestre por qué los dos extremos son perpendiculares.
- Dibuje los dos enantiómeros del penta-2,3-dieno. Un modelo puede ser útil.

La figura 15-1 muestra que el compuesto con enlaces dobles conjugados es 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol) más estable que un compuesto similar con enlaces dobles aislados. A estos 17 kJ/mol de estabilidad extra en la molécula conjugada se le llama **energía de resonancia** del sistema. (Otros términos usados por algunos químicos son *energía de conjugación*, *energía de deslocalización* y *energía de estabilización*). Podemos explicar mejor esta estabilidad extra de los sistemas conjugados si examinamos sus **orbitales moleculares**. Comencemos con los orbitales moleculares del dieno conjugado más sencillo, el buta-1,3-dieno.

15-3A Estructura y enlace del buta-1,3-dieno

El calor de hidrogenación del buta-1,3-dieno es casi 17 kJ/mol (4.0 kcal/mol) menor que el doble para el but-1-eno, lo que muestra que el buta-1,3-dieno tiene una energía de resonancia de 17 kJ/mol. La figura 15-2 muestra la conformación más estable del buta-1,3-dieno. Observe que esta conformación es plana, con los orbitales *p* en los dos enlaces *p* alineados.

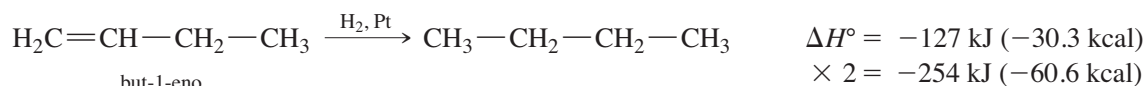
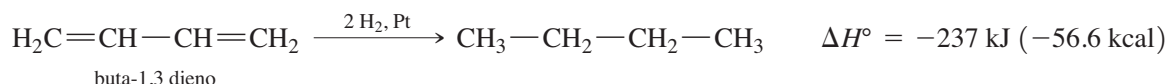


15-3

Representación del orbital molecular de un sistema conjugado

■ FIGURA 15-2

Estructura del buta-1,3-dieno en su conformación más estable. El enlace sencillo carbono-carbono central de 1.48 Å es más corto que los enlaces de 1.54 Å comunes de los alcanos, debido al carácter de su enlace doble parcial.



$$\text{energía de resonancia del buta-1,3-dieno} = 254 \text{ kJ} - 237 \text{ kJ} = 17 \text{ kJ} \quad (4.0 \text{ kcal})$$

El enlace C2—C3 en el buta-1,3-dieno (1.48 Å) es más corto que el enlace sencillo carbono-carbono en un alcano (1.54 Å). Este enlace es ligeramente acortado por el aumento del carácter *s* de los orbitales híbridos sp^2 , pero la causa más importante de este enlace corto es el traslape de sus enlaces pi y el carácter parcial de enlace doble. La conformación plana, con los orbitales *p* de los dos enlaces dobles alineados, permite el traslape entre los enlaces pi. En realidad, los electrones en los enlaces dobles están **deslocalizados** sobre la molécula entera, creando algún traslape pi y enlace pi en el enlace C2—C3. La longitud de este enlace es intermedio entre la longitud normal de un enlace sencillo y la de un enlace doble.

Las estructuras de Lewis no son adecuadas para representar moléculas deslocalizadas como el buta-1,3-dieno. Para representar de manera exacta el enlace en los sistemas conjugados, debemos considerar los orbitales moleculares que representan el sistema conjugado pi completo y no sólo un enlace a la vez.

15-3B Construcción de los orbitales moleculares del buta-1,3-dieno

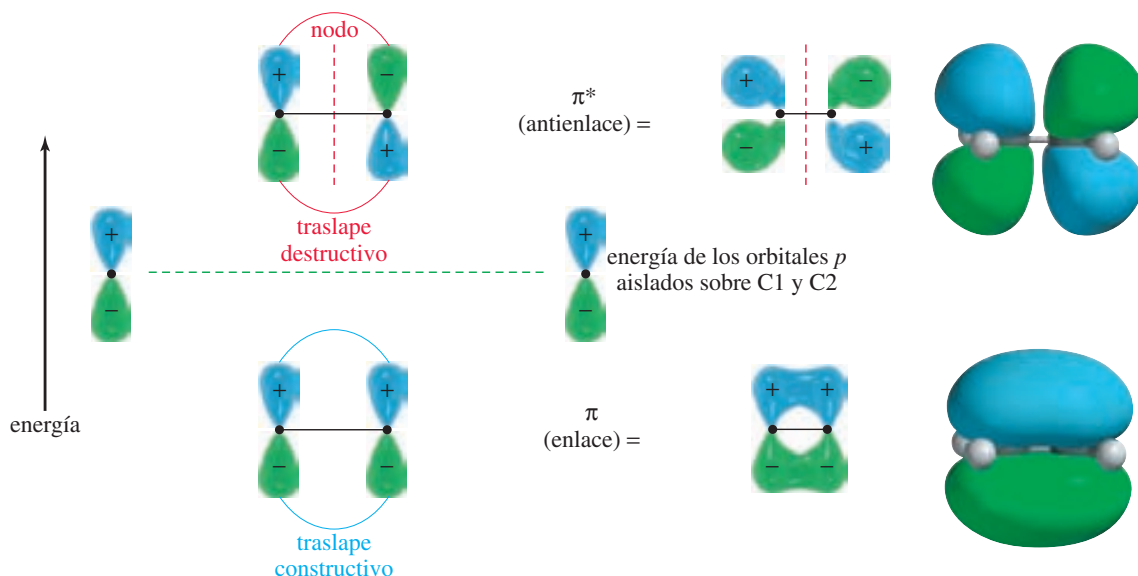
Los cuatro átomos de carbono del buta-1,3-dieno tienen hibridación sp^2 , y (en la conformación plana) tienen orbitales *p* traslapados. Analicemos cómo construimos los orbitales moleculares (OM) del etileno a partir de los orbitales atómicos *p* de los dos átomos de carbono (figura 15-3). Cada orbital *p* consiste en dos lóbulos, con fases opuestas de la función de onda en los dos lóbulos. Los signos de más y menos utilizados al trazar estos orbitales indican la *fase de la función de onda*, **no las cargas eléctricas**. Para aminorar la confusión, se colorearán de azul los lóbulos en los orbitales moleculares para la fase positiva y de verde para la fase negativa, con el fin de enfatizar la diferencia de fases.

En el **orbital molecular de enlace pi** del etileno, los lóbulos que se traslapan en la región de enlace entre los núcleos están en fase; es decir, tienen el mismo signo (traslapes + con + y traslapes - con -). A esta consolidación se le llama **traslape constructivo**. El traslape constructivo es una característica importante de los orbitales moleculares de enlace.

Por otro lado, en el **orbital molecular de antienlace pi** (indicado por *) los lóbulos de fase opuesta (con signos opuestos, + con -) se traslapan en la región de enlace. Este **traslape destructivo** ocasiona la cancelación de la función de onda en la región de enlace. A medio

■ FIGURA 15-3

Orbitales moleculares pi del etileno. El orbital de enlace pi se forma por el traslape constructivo de los orbitales *p* no híbridos sobre los átomos de carbono con hibridación sp^2 . El traslape destructivo de estos orbitales *p* forma el orbital de antienlace pi. La combinación de dos orbitales atómicos debe dar exactamente dos orbitales moleculares.

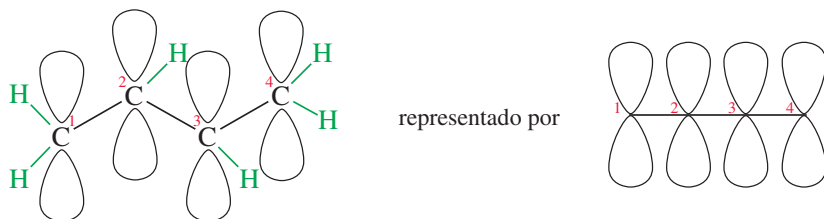


camino entre los núcleos, este OM de antienlace tiene un **nodo**: una región de densidad electrónica cero donde las fases positiva y negativa se cancelan de manera exacta.

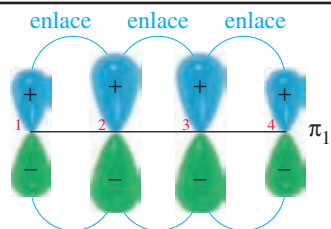
Los electrones tienen una energía más baja en el **OM de enlace** que en los orbitales p originales y una energía más alta en el **OM de antienlace**. En el estado basal del etileno, están dos electrones en el OM de enlace, pero el OM de antienlace está vacío. Las moléculas estables suelen tener OM de enlace llenos y OM de antienlace vacíos.

En la figura 15-3 se ilustran varios principios importantes. El traslape constructivo da como resultado una interacción de enlace; el traslape destructivo da como resultado una interacción de antienlace. También, el número de orbitales moleculares siempre es igual al número de orbitales atómicos utilizados para formar los OM. Estos orbitales moleculares tienen energías que están distribuidas de manera simétrica sobre y debajo de la energía de los orbitales p iniciales. La mitad son OM de enlace y la mitad son OM de antienlace.

Ahora estamos preparados para construir los orbitales moleculares del buta-1,3-dieno. Los orbitales p sobre C1 a C4 se traslapan, dando un sistema extendido de cuatro orbitales p que forman cuatro orbitales moleculares π . Dos OM son de enlace y dos son de antienlace. Para representar los cuatro orbitales p , trazamos cuatro orbitales p en una línea. Aunque el buta-1,3-dieno no es lineal, esta representación sencilla de línea recta facilita el trazado y visualización de los orbitales moleculares.



El orbital molecular de energía más baja siempre consiste por completo en interacciones de enlace. Tal orbital se indica trazando todas las fases positivas de los orbitales p traslapados de manera constructiva en una cara de la molécula, y las fases negativas traslapándose de manera constructiva en la otra cara. La figura 15-4 muestra el OM de energía más baja para el buta-1,3-dieno. Este OM coloca la densidad electrónica sobre los cuatro orbitales p , con un poco más sobre C2 y C3. (En estas figuras, los orbitales p mayores y menores se utilizan para mostrar qué átomos tienen más de la densidad electrónica en un OM particular).

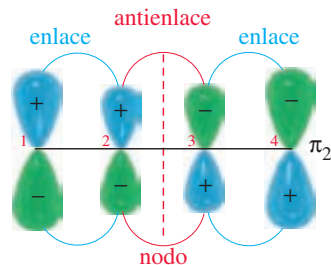


■ FIGURA 15-4

OM de enlace π_1 del buta-1,3-dieno. Este orbital de energía más baja tiene interacciones de enlace entre todos los átomos de carbono adyacentes. Se etiqueta π_1 debido a que es un orbital de enlace π y tiene la energía más baja.

Este orbital con la energía más baja es demasiado estable por dos razones: hay tres interacciones de enlace y los electrones están deslocalizados sobre cuatro núcleos. Este orbital ayuda a demostrar por qué el sistema conjugado es más estable que dos enlaces dobles aislados. También muestra algún carácter del enlace π entre C2 y C3, el cual disminuye la energía de la conformación plana y ayuda a explicar la longitud corta de enlace de C2—C3.

Como con el etileno, el segundo orbital molecular (π_2) del butadieno (figura 15-5) tiene un nodo vertical en el centro de la molécula. Este OM representa el cuadro clásico de un dieno.



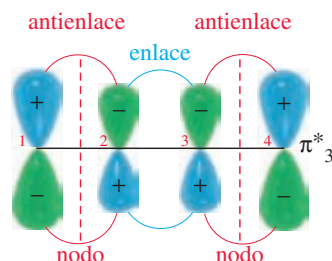
■ FIGURA 15-5

OM de antienlace π_2 del buta-1,3-dieno. El segundo OM tiene un nodo en el centro de la molécula. Hay interacciones de enlace en los enlaces C1—C2 y C3—C4, y hay una interacción de antienlace (más débil) entre C2 y C3. Este orbital π_2 es de enlace, pero no es tan fuertemente de enlace como el π_1 .

Hay interacciones de enlace en los enlaces C1—C2 y C3—C4, y una interacción de antienlace (más débil) entre C2 y C3.

El orbital π_2 tiene dos interacciones de enlace y una de antienlace, por lo que se espera que sea un orbital de enlace (2 de enlace – 1 de antienlace = 1 de enlace). Éste no es un enlace tan fuerte ni es tan bajo en energía como el orbital totalmente de enlace π_1 . La adición y sustracción de las interacciones de enlace y antienlace no es un método confiable para el cálculo de las energías de los orbitales moleculares, pero es de utilidad para predecir si un orbital dado es de enlace o antienlace, y para clasificar los orbitales en orden de su energía.

El tercer OM del butadieno (π_3^*) tiene dos nodos (figura 15-6). Existe una interacción de enlace en el enlace C2—C3 y existen dos interacciones de antienlace, una entre C1 y C2, y la otra entre C3 y C4. Éste es un orbital de antienlace (*) y está vacío en el estado basal.



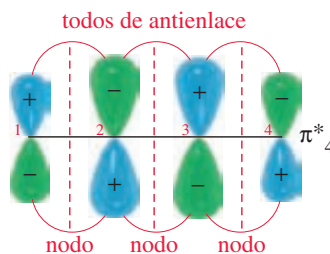
■ FIGURA 15-6

OM de antienlace π_3^* del buta-1,3-dieno. El tercer OM tiene dos nodos, lo que da dos interacciones de antienlace y una interacción de enlace. Éste es un orbital de antienlace y está vacío en el estado basal.

El cuarto, y último, orbital molecular (π_4^*) del buta-1,3-dieno tiene tres nodos y es de antienlace por completo (figura 15-7). Este OM tiene la energía más alta y está desocupado en el estado basal de la molécula. Este OM de energía más alta (π_4^*) es común. Para la mayoría de los sistemas, el OM de energía más alta tiene interacciones de antienlace entre todos los pares de átomos adyacentes.

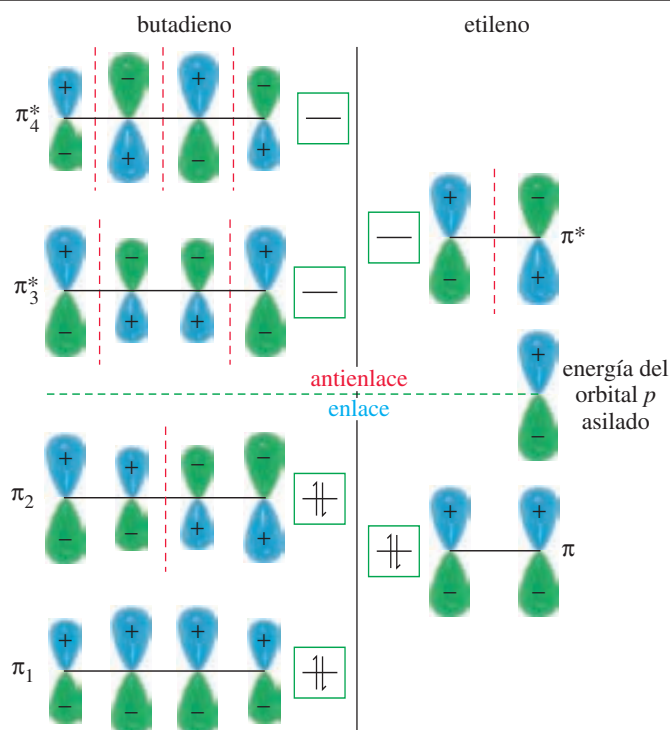
El butadieno tiene cuatro electrones pi (dos electrones en cada uno de los dos enlaces dobles en la estructura de Lewis) para colocarse en los cuatro OM recién descritos. Cada OM puede acomodar dos electrones, y los OM de energía más baja son los primeros en llenarse. Por tanto, los cuatro electrones pi entran en π_1 y π_2 . La figura 15-8 muestra la configuración electrónica del buta-1,3-dieno. Ambos OM de enlace están llenos y ambos OM de antienlace están vacíos. Las moléculas más estables tienen este arreglo de orbitales de enlace llenos y de orbitales de antienlace vacíos. La figura 15-8 también compara las energías relativas de los OM del etileno con los OM del butadieno para mostrar que el sistema conjugado del butadieno es ligeramente más estable que dos enlaces dobles de etileno.

El carácter del enlace doble parcial entre C2 y C3 en el buta-1,3-dieno explica por qué la molécula es más estable en una conformación plana. En realidad hay dos conformaciones planas que permiten el traslape entre C2 y C3. Estas conformaciones surgen por el giro alrededor del enlace C2—C3 y se consideran análogos del enlace sencillo de los isómeros *trans* y *cis* alrededor de un enlace doble. Por tanto, se les llaman **conformaciones s-trans** (“sencillo”-*trans*) y **s-cis** (“sencillo”-*cis*).



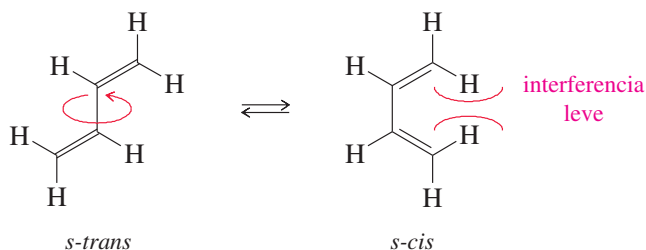
■ FIGURA 15-7

Orbital molecular de antienlace π_4^* del buta-1,3-dieno. El OM de energía más alta tiene tres nodos y tres interacciones de antienlace. Es fuertemente de antienlace y está vacío en el estado basal.



■ FIGURA 15-8

Configuraciones electrónicas del etileno y el buta-1,3-dieno. En el buta-1,3-dieno y el etileno, los OM de enlace están llenos y los de antienlace están vacíos. La energía promedio de los electrones es un poco menor en el butadieno. Esta energía más baja es la estabilización por resonancia del dieno conjugado.



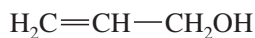
La conformación *s-trans* es 12 kJ/mol (2.8 kcal/mol) más estable que la conformación *s-cis*, la cual muestra interferencia entre los dos átomos de hidrógeno más cercanos. La barrera de giro para estos conformeros (giro alrededor del enlace C2—C3) sólo es de alrededor de 20 kJ/mol (5 kcal/mol) en comparación con 250 kJ/mol (60 kcal/mol) para el giro de un enlace doble en un alqueno. Los conformeros *s-cis* y *s-trans* del butadieno (y todas las conformaciones torcidas intermedias) se interconvierten de manera sencilla a temperatura ambiente.

Los compuestos conjugados experimentan una variedad de reacciones, muchas de las cuales involucran intermediarios que conservan parte de la estabilización por resonancia del sistema conjugado. Los intermediarios comunes incluyen sistemas alílicos, de manera particular cationes y radicales alílicos. Estos cationes y radicales alílicos se estabilizan por deslocalización. Primero, consideremos algunas reacciones que involucran cationes y radicales alílicos, después (sección 15-8) deducimos la representación del orbital molecular de su enlace.

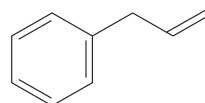
En el capítulo 7 se vio que al grupo $\text{—CH}_2\text{—CH=CH}_2$ se le llama **grupo alilo**. Muchos nombres comunes utilizan esta terminología.



bromuro de alilo



alcohol alílico



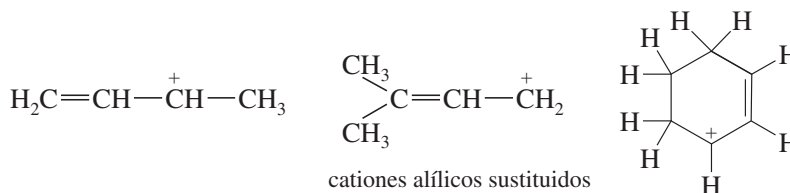
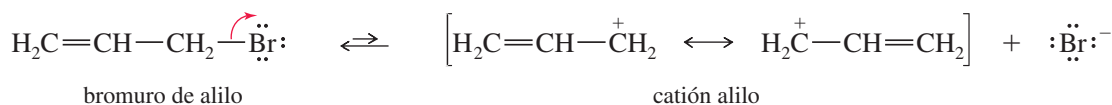
alilbenceno

Cuando el bromuro de alilo se calienta con un buen disolvente de ionización, se ioniza al **cation alilo**, un grupo alilo con una carga positiva. A los análogos más sustituidos se les llaman **catio-**

15-4

Cationes alílicos

nes alílicos. Todos los cationes alílicos se estabilizan por la resonancia con el enlace doble adyacente, la cual deslocaliza la carga positiva sobre los dos átomos de carbono.

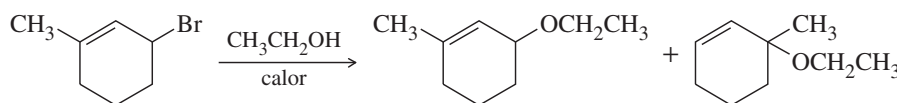


PROBLEMA 15-4

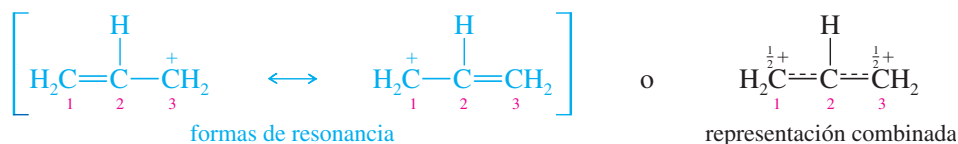
Dibuje otra forma de resonancia para cada uno de los cationes alílicos sustituidos mostrados en la figura anterior, que muestre cómo la carga positiva es compartida por otro átomo de carbono. En cada caso, enuncie si su segunda forma de resonancia es un contribuidor de resonancia más importante o menos importante que la primera estructura. (¿Cuál estructura coloca la carga positiva sobre el átomo de carbono más sustituido?).

PROBLEMA 15-5

Cuando el 3-bromo-1-metilciclohexeno experimenta solvólisis en etanol caliente, se forman dos productos. Proponga un mecanismo que justifique estos productos.

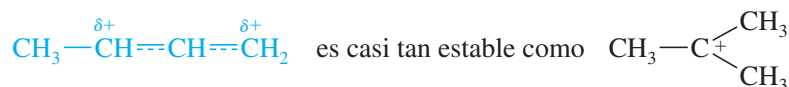


Podemos representar un ion deslocalizado como el catión alilo por medio de formas de resonancia, como se muestra a la izquierda en la siguiente figura, o por medio de una estructura combinada, como se muestra a la derecha. Aunque la estructura combinada es más concisa, algunas veces es confusa debido a que intenta transmitir toda la información implicada mediante dos o más formas de resonancia.



Debido a su estabilización por resonancia, el catión alilo (primario) es casi tan estable como un carbocatión secundario sencillo, como el catión isopropilo. Los cationes alílicos más sustituidos tienen al menos un átomo de carbono secundario que tiene parte de la carga positiva. Son casi tan estables como los carbocationes terciarios sencillos como el catión *ter*-butilo.

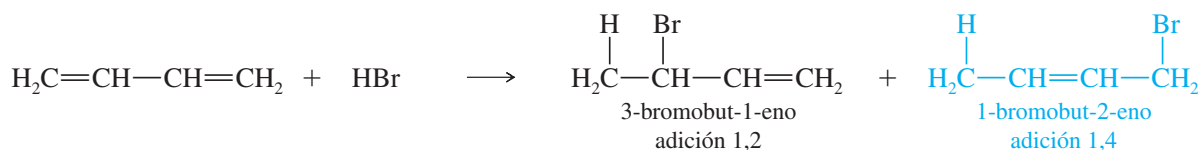
Estabilidad de los carbocationes



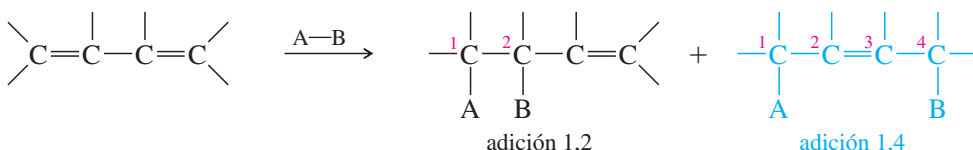
15-5

Adiciones 1,2 y 1,4 a dienos conjugados

Las adiciones electrofílicas a dienos conjugados por lo regular involucran cationes alílicos como intermediarios. A diferencia de los carbocationes sencillos, un catión alílico puede reaccionar con un nucleófilo en cualquiera de sus centros positivos. Consideremos la adición de HBr al buta-1,3-dieno, una adición electrofílica que produce una mezcla de dos isómeros constitucionales. Un producto, 3-bromobut-1-eno, resulta de la adición de Markovnikov a través de uno de los enlaces dobles. En el otro producto, 1-bromobut-2-eno, el enlace doble se desplaza a la posición C2—C3.



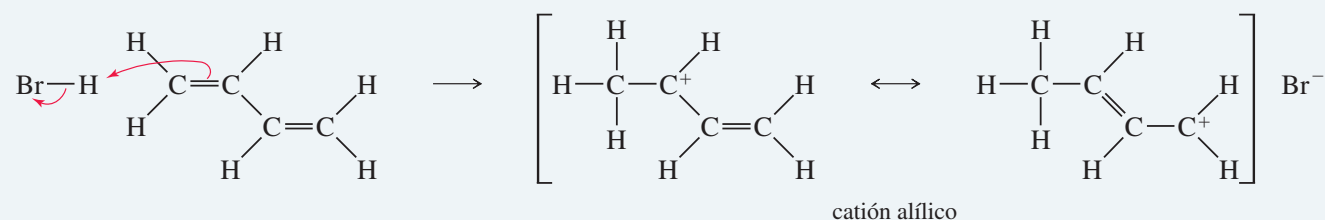
El primer producto resulta de la adición electrofílica del HBr a través de un enlace doble. A este proceso se le llama **adición 1,2** ya sea que estos dos átomos de carbono estén o no numerados como 1 y 2 en la nomenclatura del compuesto. En el segundo producto, se adiciona el protón y el ion bromuro en los extremos del sistema conjugados a los átomos de carbono con una relación 1,4. A tal adición se le llama **adición 1,4** ya sea que estos dos átomos de carbono estén o no numerados como 1 y 4 en la nomenclatura del compuesto.



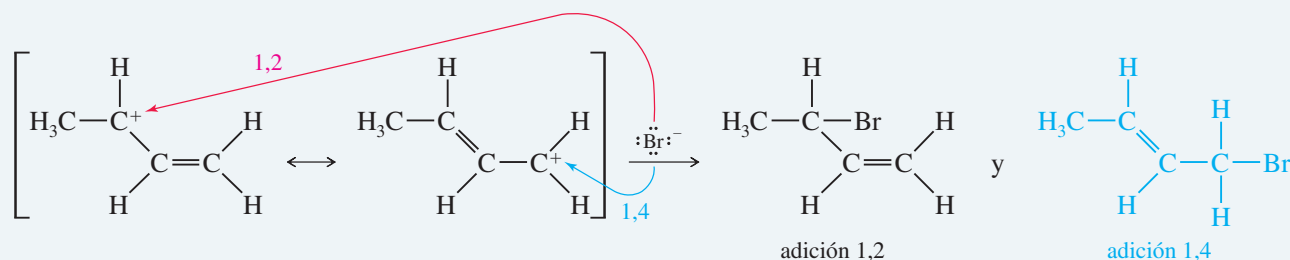
El mecanismo es similar a las otras adiciones electrofílicas a alquenos. El protón es el electrófilo adicionado al alqueno para obtener el carbocatión más estable. La protonación del buta-1,3-dieno da un catión alílico, el cual se estabiliza mediante la deslocalización por resonancia de la carga positiva sobre dos átomos de carbono. El bromuro puede atacar este intermediario estabilizado por resonancia en cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva. El ataque en el carbono secundario da una adición 1,2; el ataque en el carbono primario da una adición 1,4.

MECANISMO 15-1 Adiciones 1,2 y 1,4 a un dieno conjugado

Paso 1: La protonación de uno de los enlaces dobles forma un catión alílico estabilizado por resonancia.



Paso 2: Un nucleófilo ataca a cualquier átomo de carbono electrofílico.



La clave para la formación de estos dos productos es la presencia de un enlace doble en posición para formar un catión alílico estabilizado. Es probable que las moléculas que tienen tales enlaces dobles reaccionen por medio de intermediarios estabilizados por resonancia.

PROBLEMA 15-6

El tratamiento de un haluro de alquilo con AgNO_3 en medio alcohólico con frecuencia estimula la ionización.



Cuando el 4-cloro-2-metilhex-2-eno reacciona con AgNO_3 en etanol, se forman dos éteres isoméricos. Sugiera las estructuras y proponga un mecanismo para su formación.

PROBLEMA 15-7

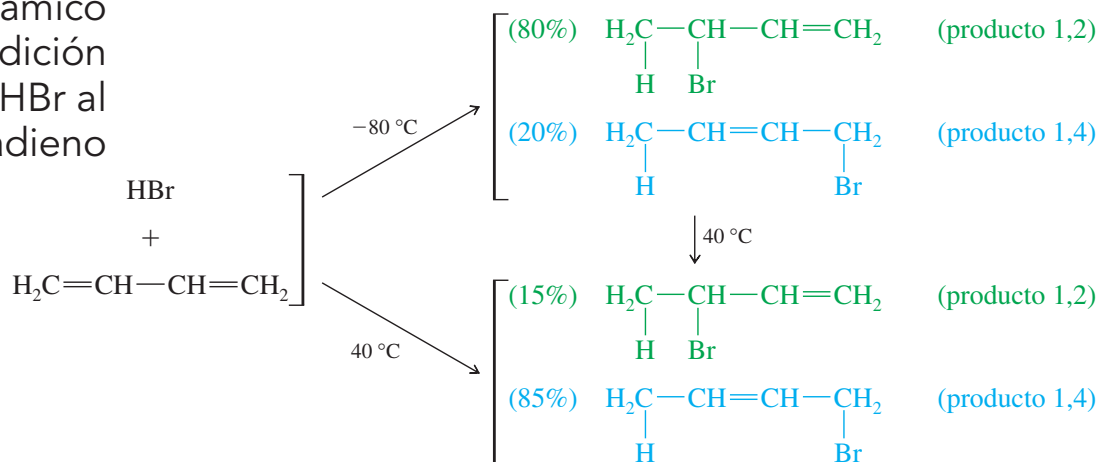
Proponga un mecanismo para cada reacción que muestre de manera explícita cómo se forman las mezclas de productos observadas.

- (a) 3-metilbut-2-en-1-ol + HBr $\rightarrow$ 1-bromo-3-metilbut-2-eno + 3-bromo-3-metilbut-1-eno
 (b) 2-metilbut-3-en-2-ol + HBr $\rightarrow$ 1-bromo-3-metilbut-2-eno + 3-bromo-3-metilbut-1-eno
 (c) ciclopenta-1,3-dieno + Br₂ $\rightarrow$ 3,4-dibromociclopent-1-eno + 3,5-dibromociclopent-1-eno
 (d) 1-clorobut-2-eno + AgNO₃, H₂O $\rightarrow$ but-2-en-1-ol + but-3-en-2-ol
 (e) 3-clorobut-1-eno + AgNO₃, H₂O $\rightarrow$ but-2-en-1-ol + but-3-en-2-ol

Control cinético y control termodinámico en la adición de HBr al 1,3-butadieno

15-6

Una de las peculiaridades interesantes de la reacción del buta-1,3-dieno con HBr es el efecto de la temperatura de los productos. Si se permite que los reactivos reaccionen de manera breve a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$, predomina el producto de adición 1,2. Sin embargo, si después se permite que esta mezcla de reacción se caliente a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ o si la reacción original se lleva a cabo a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, la composición favorece al producto de adición 1,4.

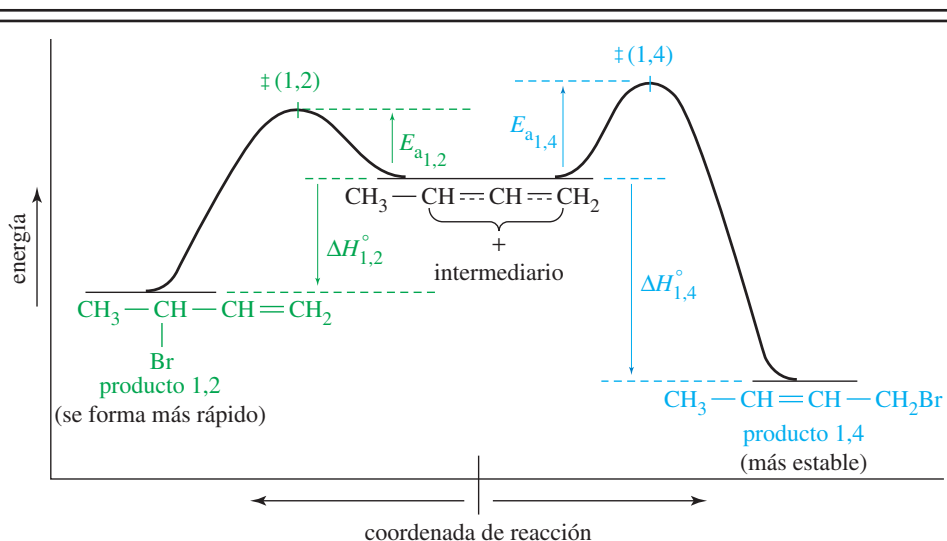


Esta variación en la composición del producto nos recuerda que el producto más estable no siempre es el producto principal. De los dos productos, se espera que el 1-bromobut-2-eno (el producto 1,4) sea el más estable, dado que tiene el enlace doble más sustituido. Esta predicción está sustentada por el hecho de que este isómero predomina cuando la mezcla de reacción se calienta a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se permite que se equilibre.

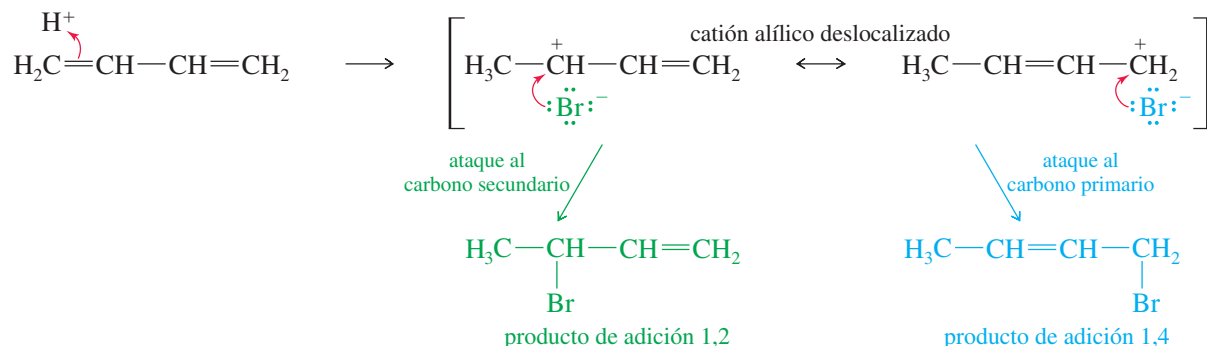
Un diagrama de energía de reacción para el segundo paso de esta reacción (figura 15-9) ayuda a mostrar por qué se favorece un producto a temperaturas bajas y otro a temperaturas más altas. El catión alílico se encuentra en el centro del diagrama; puede reaccionar hacia la izquierda

FIGURA 15-9

Diagrama de energía de reacción para el segundo paso de la adición de HBr al buta-1,3-dieno. El carbocatión alílico (centro) puede reaccionar en cualquiera de sus átomos de carbono electrofílicos. El estado de transición ($\ddagger$) que conduce a una adición 1,2 tiene una energía más baja que el que conduce a la adición 1,4, por lo que el producto 1,2 se forma más rápido (producto cinético). Sin embargo, el producto 1,2 no es tan estable como el producto 1,4. Si se alcanza el equilibrio, predomina el producto 1,4 (producto termodinámico).



da para dar el producto 1,2 o hacia la derecha para dar el producto 1-4. El producto inicial depende de dónde el bromuro ataca al catión alílico estabilizado por resonancia. El bromuro puede atacar a cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva. El ataque al carbono secundario da una adición 1,2, y el ataque al carbono primario da una adición 1,4.



Control cinético a -80°C El estado de transición para una adición 1,2 tiene una energía más baja que el estado de transición para una adición 1,4, lo que da a la adición 1,2 una energía de activación más baja (E_a). Esto no es sorprendente, porque la adición 1,2 resulta del ataque del bromuro al carbono secundario más sustituido, que lleva más de la carga positiva debido a que está mejor estabilizado que el carbono primario. Dado que una adición 1,2 tiene una energía de activación más baja que la adición 1,4, la adición 1,2 tiene lugar de manera más rápida (a *todas* las temperaturas).

El ataque por bromuro en el catión alílico es un proceso totalmente exotérmico, por lo que la reacción inversa tiene una energía de activación grande. A -80°C , pocas colisiones ocurren con esta gran energía y la rapidez de la reacción inversa es prácticamente cero. Bajo estas condiciones, el producto que predomina es el que se forma más rápido. Debido a que la cinética de la reacción determina los resultados, a esta situación se le conoce como **control cinético** de la reacción. Al producto 1,2, favorecido bajo estas condiciones, se le llama **producto cinético**.

Control termodinámico a 40°C A 40°C , una fracción significativa de las colisiones moleculares tiene la energía suficiente para que ocurran las reacciones inversas. Observe que la energía de activación para la inversa de la adición 1,2 es menor que la de la inversa de la adición 1,4. Aunque el producto 1,2 se sigue formando más rápido, también se revierte más rápido al catión alílico que al producto 1,4. A 40°C , se establece un equilibrio y la energía relativa de cada especie determina su concentración. El producto 1,4 es la especie más estable y predomina. Dado que la termodinámica determina los resultados, a esta situación se le llama **control termodinámico** (o **control al equilibrio**) de la reacción. Al producto 1,4, favorecido bajo estas condiciones, se le llama **producto termodinámico**.

Se verán muchas reacciones adicionales cuyos productos pueden determinarse por medio de control cinético o por medio de control termodinámico, dependiendo de las condiciones. En general, las reacciones que no se invierten con facilidad están controladas de manera cinética debido a que no se establece el equilibrio. En las reacciones controladas de manera cinética, predomina el producto con el estado de transición de energía más baja. Las reacciones que son fácilmente reversibles son controladas de manera termodinámica, a menos que suceda algo que evite que se logre el equilibrio. En las reacciones controladas de manera termodinámica, predomina el producto de energía más baja.

PROBLEMA 15-8

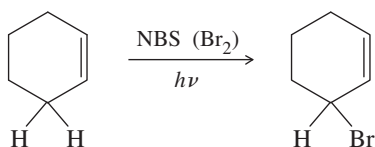
Cuando se adiciona Br_2 al buta-1,3-dieno a -15°C , la mezcla de los productos contiene 60 por ciento del producto A y 40 por ciento del producto B. Cuando la misma reacción ocurre a 60°C , la proporción de los productos es 10 por ciento A y 90 por ciento B.

- Proponga estructuras para los productos A y B. (*Pista:* en muchos casos, un carbocatión alílico es más estable que un ion bromonio).
- Proponga un mecanismo que explique la formación de A y B.
- Muestre por qué predomina A a -15°C , pero predomina B a 60°C .
- Si tuviera una disolución de A puro y su temperatura se elevara a 60°C , ¿qué esperarías que suceda? Proponga un mecanismo que respalde su predicción.

15-7

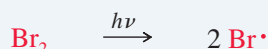
Radicales alílicos

Al igual que los cationes alílicos, los radicales alílicos se estabilizan por medio de deslocalización por resonancia. Por ejemplo, el mecanismo 15-2 muestra el mecanismo de la bromación por radicales libres del ciclohexeno. La situación ocurre por completo en la posición alílica, donde la abstracción de un hidrógeno da un radical alílico estabilizado por resonancia como el intermediario.



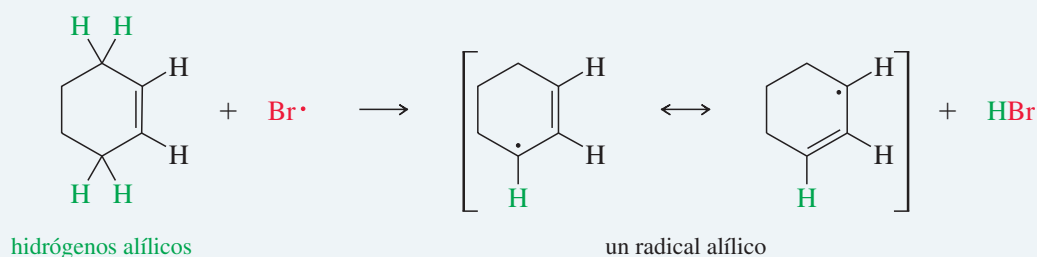
MECANISMO 15-2 Bromación alílica por radicales libres

Iniciación: Formación de radicales.

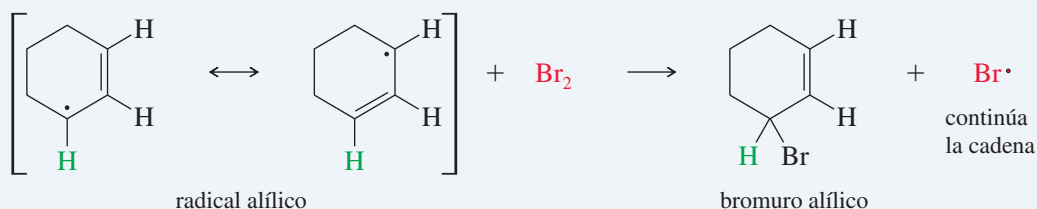


Propagación: Cada etapa consume un radical y forma otro radical que conduce a los productos.

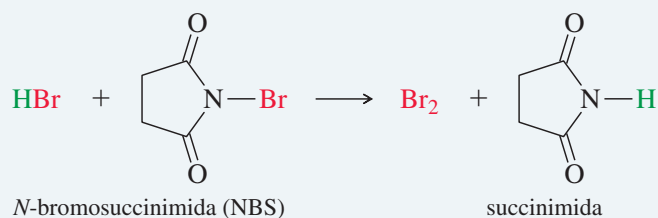
Primer paso de propagación: El radical bromo abstrae un hidrógeno alílico para producir un radical alílico.



Segundo paso de propagación: El radical alílico a su vez reacciona con una molécula de bromo para formar un bromuro de alilo y un nuevo átomo de bromo, el cual continúa la cadena.

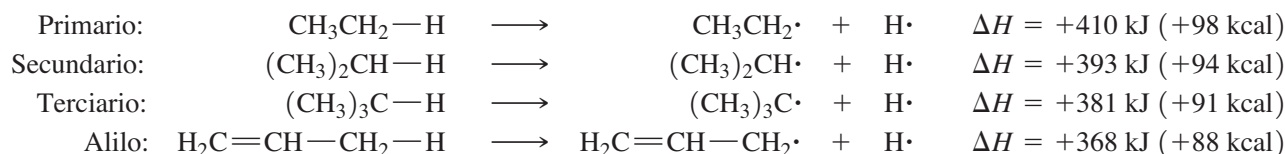


Regeneración del Br_2 : La *N*-bromosuccinimida (NBS) reacciona con el HBr para regenerar la molécula de bromo utilizada en el paso de bromación alílica.



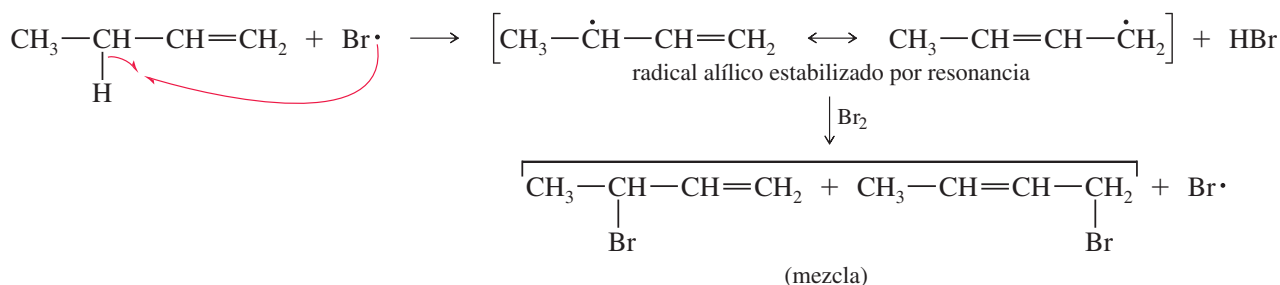
Estabilidad de radicales alílicos ¿Por qué sucede que (en el primer paso de propagación) un radical bromo abstrae sólo un átomo de hidrógeno alílico y no uno de cada sitio secundario? Se prefiere la abstracción de los hidrógenos alílicos debido a que el radical libre alílico está estabilizado por resonancia. A continuación se comparan las entalpías de las disociaciones de

enlaces requeridas para generar varios radicales libres. Observe que el radical alilo (un radical libre primario) es en realidad 13 kJ/mol (3 kcal/mol) *más* estable que el radical butilo terciario.



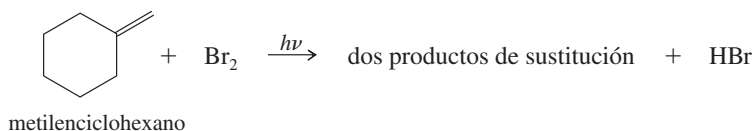
El radical alílico ciclohex-2-enilo tiene su electrón sin aparear deslocalizado sobre los dos átomos de carbono secundarios, por lo que es incluso más estable que el radical alilo no sustituido. El segundo paso de propagación puede ocurrir en cualquiera de los carbonos radicales, pero en este caso simétrico, cualquier posición da 3-bromociclohexeno como producto. Los compuestos menos simétricos con frecuencia dan mezclas de productos que resultan a partir de un **desplazamiento alílico**. En el producto, el enlace doble puede aparecer en cualquiera de las posiciones que ocupa en las formas de resonancia del radical alílico. Un desplazamiento alílico en una reacción de radicales es similar a la adición 1,4 de un reactivo electrofílico como la del HBr a un dieno (sección 15-5).

Los siguientes pasos de propagación muestran cómo resulta una mezcla de productos a partir de la bromación alílica de radicales libres del but-1-eno.



PROBLEMA 15-9

Cuando se trata el metilenciclohexano con una concentración baja de bromo bajo irradiación por medio de una lámpara solar, se forman dos productos de sustitución.



- Proponga estructuras para estos dos productos.
- Proponga un mecanismo que explique su formación.

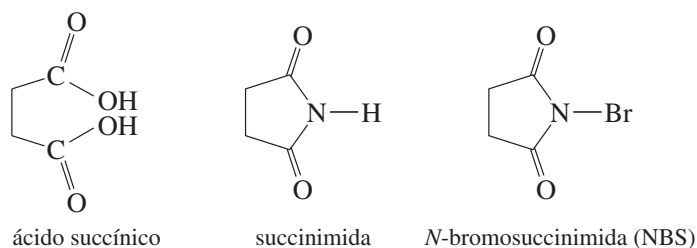
Bromación mediante NBS A concentraciones más altas, el bromo se *adiciona* a través de los enlaces dobles (por medio de un ion bromonio) para dar dibromuros saturados (sección 8-8). En la bromación alílica recién mostrada, el bromo *sustituye* un átomo de hidrógeno. La clave para conseguir la sustitución es tener una concentración baja de bromo, junto con luz o radicales libre para iniciar la reacción. Los radicales libres son altamente reactivos e incluso una concentración pequeña de radicales puede producir una reacción en cadena rápida.

Tan sólo la adición de bromo podría elevar demasiado la concentración, lo que resultaría en la adición iónica de bromo a través del enlace doble. Una fuente conveniente de bromo para la bromación alílica es la *N*-bromosuccinimida (NBS), un derivado bromado de la succinimida. La succinimida es una amida cíclica del diácido de cuatro átomos de carbono ácido succínico.

Consejo para resolver problemas

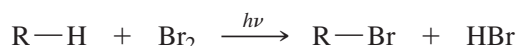
Estabilidad de los radicales libres:

$\cdot\text{CH}_3 < 1^\circ < 2^\circ < 3^\circ < \text{alílico, bencílico}$

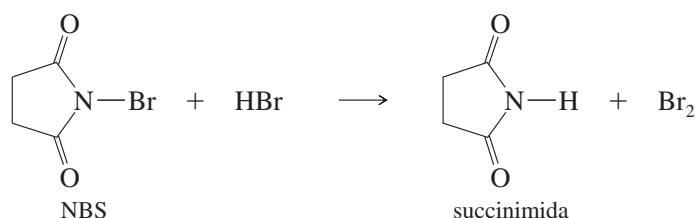


La NBS proporciona una concentración baja pero constante de Br_2 debido a que reacciona con el HBr liberado en la sustitución, convirtiéndole de vuelta a Br_2 . Esta reacción también elimina el subproducto HBr, evitando que se adicione al enlace doble por medio de su propia reacción en cadena de radicales libres.

Paso 1: Sustitución alílica por radicales libres (mecanismo 15-2)



Paso 2: La NBS convierte el subproducto HBr de vuelta a Br_2 .



La reacción de la NBS se lleva a cabo de una manera inteligente. El compuesto alílico se disuelve en tetracloruro de carbono y se adiciona un equivalente de NBS. La NBS es más densa que el CCl_4 y no muy soluble en él, por lo que se sedimenta en el fondo de la disolución del CCl_4 . La reacción se inicia utilizando una lámpara solar para iluminación o un iniciador radical como el peróxido. La NBS *parece* elevarse de manera gradual a la parte superior de la capa de CCl_4 . En realidad se convierte a succinimida, la cual es menos densa que el CCl_4 . Una vez que toda la succinimida sólida se ha elevado a la parte superior, se apaga la lámpara solar, se filtra la disolución para eliminar la succinimida y se evapora el CCl_4 para recuperar el producto.

PROBLEMA 15-10

Cuando se adiciona N-bromosuccinimida al hex-1-eno en CCl_4 y se hace incidir una lámpara solar sobre la mezcla, resultan tres productos.

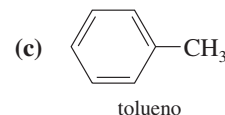
- Proporcione las estructuras de estos tres productos.
- Proponga un mecanismo que explique la formación de estos tres productos.

PROBLEMA 15-11

Prediga el(los) producto(s) de la reacción inicializada por luz con NBS en CCl_4 para las siguientes materias primas.

(a) ciclopenteno

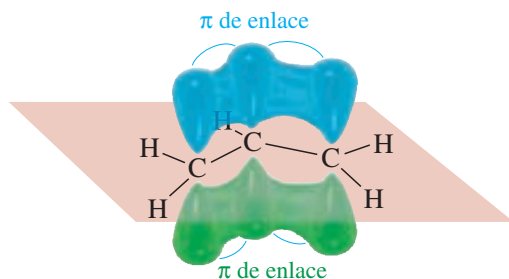
(b) 2,3-dimetilbut-2-eno



15-8

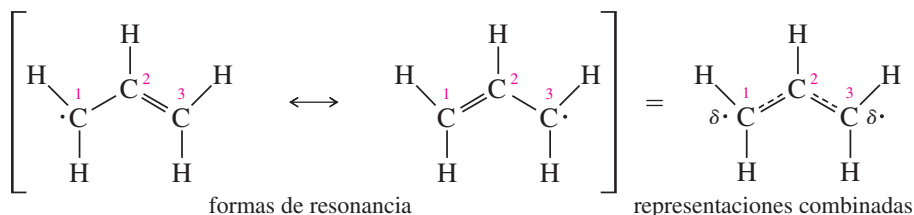
Orbitales moleculares del sistema alílico

Veamos con más detalle la estructura electrónica de los sistemas alílicos utilizando el radical alilo como ejemplo. Una forma de resonancia muestra el electrón radical sobre C1, con un enlace pi entre C2 y C3. La otra muestra el electrón del radical sobre C3 y un enlace pi entre C1 y C2. Estas dos formas de resonancia indican que hay medio enlace pi entre C1 y C2, y medio enlace pi entre C2 y C3, con la mitad del electrón del radical sobre C1 y la mitad sobre C3.



■ FIGURA 15-10

Estructura geométrica del catión alilo, radical alilo y anión alilo.



Recuerde que ninguna forma de resonancia tiene una existencia independiente. Un compuesto tiene características de todas sus formas de resonancia a la vez, pero no “resonantes” entre ellas. Los orbitales p de los tres átomos de carbono deben ser paralelos para tener un traslape simultáneo de los enlaces π entre C1 y C2, y entre C2 y C3. En la figura 15-10 se muestra la estructura geométrica del sistema alílico. El catión alilo, el radical alilo y el anión alilo tienen esta misma estructura geométrica, sólo difieren en el número de electrones π .

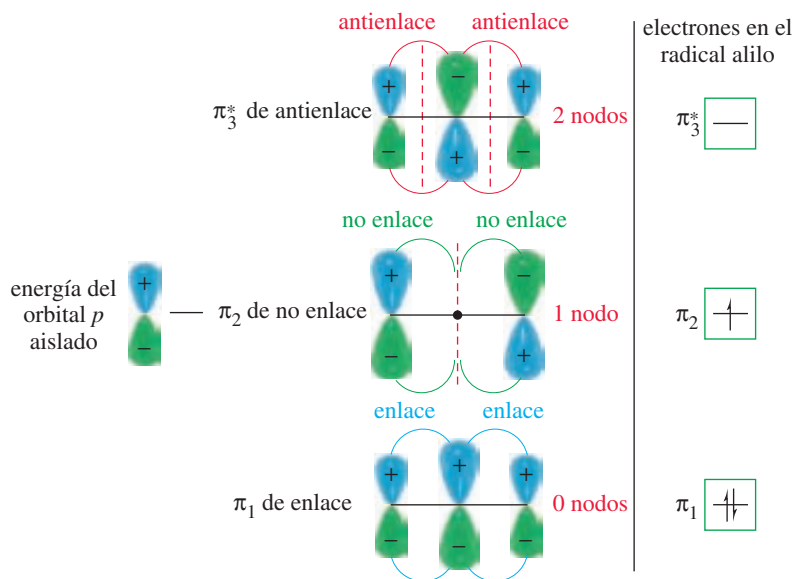
Al igual que los cuatro orbitales p del buta-1,3-dieno se traslapan para formar cuatro orbitales moleculares, los tres orbitales atómicos p del sistema alilo se traslapan para formar tres orbitales moleculares, mostrados en la figura 15-11. Estos tres OM comparten varias características importantes con los OM del sistema del butadieno. El primer OM es completamente de enlace, el segundo tiene un nodo y el tercero tiene dos nodos y (debido a que es el OM de energía más alta) es completamente de antienlace.

Al igual que con el butadieno, esperamos que la mitad de los OM sean de enlace y la mitad de antienlace; sin embargo, con un número impar de OM no pueden dividirse de manera

Consejo para resolver problemas

Al trazar los OM π , asuma primero que un número de orbitales p se combina para dar el mismo número de OM: la mitad de enlace y la mitad de antienlace. Si hay un número impar de OM, el de en medio es de no enlace. El OM de energía más baja no tiene nodos; cada OM más alto tiene un nodo más.

El OM de energía más alta es de antienlace por completo, con un nodo en cada traslape. En un sistema estable, los OM de enlace están llenos y los OM de antienlace están vacíos.



■ FIGURA 15-11

Los tres orbitales moleculares del sistema alilo. El OM de energía más baja (π_1) no tiene nodos y es completamente de enlace. El orbital intermedio (π_2) es de no enlace, teniendo un nodo simétrico que coincide con el átomo de carbono central. El OM de energía más alta (π_3^*) tiene dos nodos y es completamente de antienlace. En el radical alilo, π_1 está lleno. El electrón sin aparear está en π_2 , teniendo su densidad electrónica por completo sobre C1 y C3.

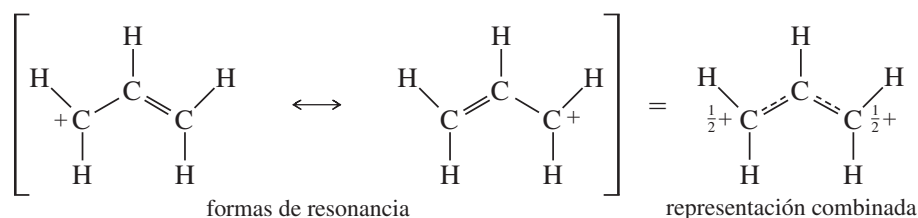
simétrica. Uno de los OM debe aparecer a la mitad de los niveles de energía, ni de enlace ni de antienlace. Éste es un **orbital molecular de no enlace**. Los electrones en un orbital de no enlace tienen la misma energía que en un orbital p aislado.

La estructura del orbital de no enlace (π_2) puede parecer extraña debido a que hay densidad electrónica cero en el orbital p central (C2). Éste es el caso debido al cual π_2 debe tener un nodo y sólo la posición simétrica para un nodo está en el centro de la molécula, atravesando C2. A partir de esta estructura podemos decir que π_2 debe ser de no enlace, debido a que C1 y C3 tienen traslape cero con C2. El total es de enlace cero, lo que implica un orbital de no enlace.

15-9 Configuraciones electrónicas del radical, catión y anión alilo

La columna a la derecha de la figura 15-11 muestra la estructura electrónica para el radical alilo, con tres electrones π en los orbitales moleculares más bajos disponibles. Dos electrones están en el OM totalmente de enlace (π_1), que representa el enlace π compartido entre el enlace C1—C2 y C2—C3. El par sin aparear entra a π_2 con densidad electrónica cero en el átomo de carbono central (C2). Esta representación del OM concuerda con la representación de la resonancia que muestra el electrón del radical compartido equitativamente por C1 y C3, pero no por C2. Las representaciones de la resonancia y del OM predicen de manera exitosa que el radical reaccionará en cualquiera de los átomos de carbono de los extremos, C1 o C3.

La configuración electrónica del catión alilo (figura 15-12) difiere de la del radical alilo; carece del electrón sin aparear en π_2 , el cual tiene la mitad de su densidad electrónica sobre C1 y la mitad sobre C3. De hecho, se ha eliminado la mitad de un electrón de cada uno de C1 y C3, mientras que C2 permanece sin cambio. Esta representación del OM es consistente con la representación de la resonancia que muestra la carga positiva compartida por C1 y C3.

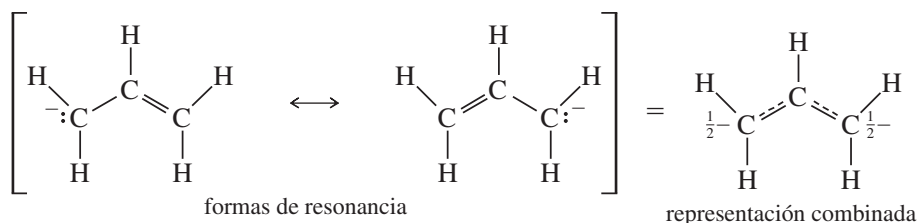


La figura 15-12 también muestra la configuración electrónica del anión alilo, el cual difiere del radical alilo en que tiene un electrón adicional en π_2 , el orbital de no enlace con su densidad electrónica dividida entre C1 y C3.

■ FIGURA 15-12

Comparación de la estructura electrónica del radical alilo con el catión alilo y el anión alilo. El catión alilo no tiene electrón en π_2 , dejando la mitad de la carga positiva en C1 y C3. El anión alilo tiene dos electrones en π_2 , lo que da media carga negativa a C1 y C3.

	catión alilo (2 electrones π)	radical alilo (3 electrones π)	anión alilo (4 electrones π)
π_3^* de antienlace			
π_2 de no enlace			
π_1 de enlace			



Esta representación del orbital molecular del anión alilo es consistente con las formas de resonancia mostradas anteriormente, con una carga negativa y un par de electrones no enlazado (o solitario) repartido equitativamente entre C1 y C3.

PROBLEMA 15-12

La adición de 1-bromobut-2-eno al metal magnesio en un éter seco da como resultado la formación de un reactivo de Grignard. La adición de agua a este reactivo de Grignard da una mezcla de but-1-eno y but-2-eno (cis y trans). Cuando el reactivo de Grignard se prepara utilizando 3-bromobut-1-eno, la adición de agua produce exactamente la misma mezcla de productos en las mismas proporciones. Explique este resultado curioso.

Los haluros y tosilatos alílicos muestran un aumento de reactividad hacia las reacciones de desplazamiento nucleofílicas por medio del mecanismo S_N2. Por ejemplo, el bromuro de alilo reacciona con los nucleófilos por medio del mecanismo S_N2 casi 40 veces más rápido que el bromuro de *n*-propilo.

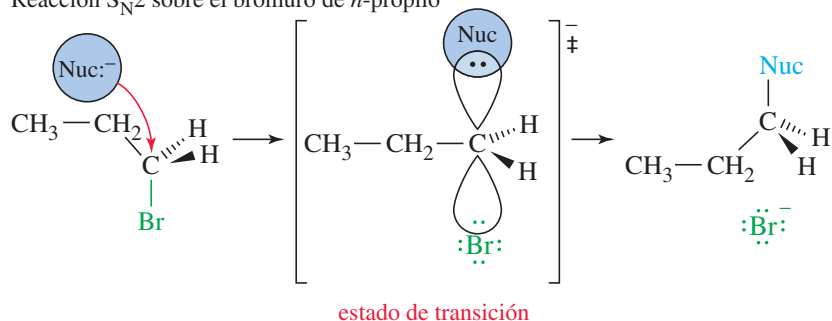
La figura 15-13 muestra cómo este aumento en la rapidez puede explicarse mediante la deslocalización alílica de los electrones en el estado de transición. El estado de transición para la reacción S_N2 parece un átomo de carbono trigonal con un orbital *p* perpendicular a los tres sustituyentes. Los electrones del nucleófilo de ataque están formando un enlace utilizando un lóbulo del orbital *p* mientras que los electrones del grupo que sale están dejando el otro lóbulo. Cuando el sustrato es alílico, el estado de transición recibe una estabilización por resonancia a través de la conjugación con los orbitales *p* del enlace pi. Esta estabilización disminuye la energía del estado de transición, lo que resulta en una energía de activación más baja y un aumento en la rapidez.

El aumento de la reactividad de los haluros y tosilatos alílicos los hace particularmente atractivos como electrófilos para las reacciones S_N2. Los haluros alílicos son tan reactivos que

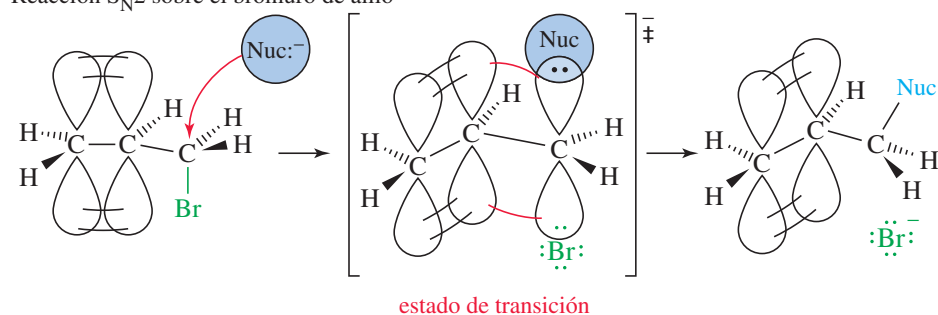
15-10

Reacciones de desplazamiento S_N2 de haluros y tosilatos alílicos

Reacción S_N2 sobre el bromuro de *n*-propilo



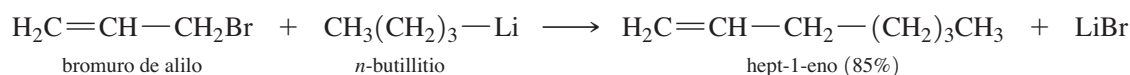
Reacción S_N2 sobre el bromuro de alilo



■ FIGURA 15-13

Deslocalización alílica en el estado de transición S_N2. El estado de transición para la reacción S_N2 del bromuro de alilo con un nucleófilo se estabiliza mediante la conjugación del enlace doble con el orbital *p* que está presente de manera momentánea en el átomo de carbono reactivo. El traslape resultante disminuye la energía del estado de transición, aumentando la rapidez de la reacción.

se acoplan con los reactivos de Grignard y organolitio, una reacción que no funciona bien con los haluros no activados.



PROBLEMA 15-13

Muestre cómo podría sintetizar los siguientes compuestos comenzando con haluros de alquilo, alqueno o arilo que contengan cuatro átomos de carbono o menos.

(a) 3-fenilprop-1-eno

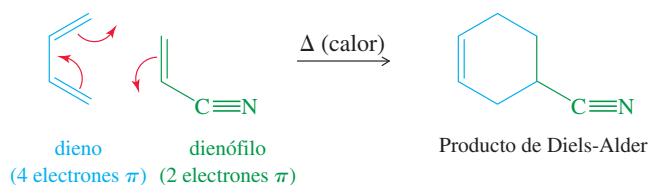
(b) 5-metilhex-2-eno

*(c) dec-5-eno

15-11 La reacción de Diels-Alder

En 1928, los químicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder descubrieron que los alquenos y alquinos con grupos atractores de densidad electrónica se adicionan a dienos conjugados para formar anillos con seis miembros. La **reacción de Diels-Alder** ha demostrado ser una herramienta de síntesis útil que proporciona una de las mejores maneras de preparar anillos con seis miembros con una funcionalidad diversa y estereoquímica controlada. Diels y Alder fueron galardonados por su trabajo con el Premio Nobel en 1950.

Reacción de Diels-Alder:

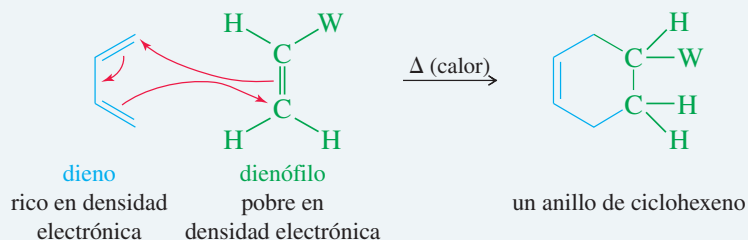


A la reacción de Diels-Alder se le llama **cicloadición [4 + 2]** debido a que se forma un anillo por la interacción de los cuatro electrones π en el dieno con dos electrones π del alqueno o alquino. Dado que el alqueno o alquino pobre en densidad electrónica es propenso a reaccionar con un dieno, se le llama **dienófilo** (“amante de dienos”). De hecho, la reacción de Diels-Alder convierte dos enlaces π en dos enlaces sigma. Se puede simbolizar la reacción de Diels-Alder utilizando tres flechas para mostrar el movimiento de los tres pares de electrones. Este movimiento de electrones es **concertado**, con tres pares de electrones moviéndose de manera simultánea.

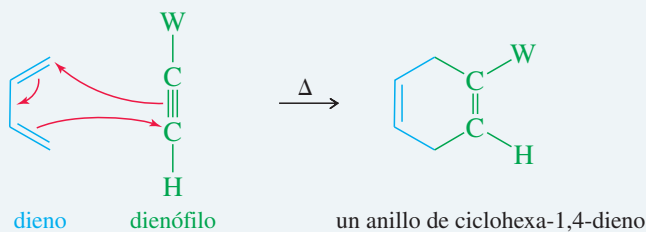
MECANISMO CLAVE 15-3 Reacción de Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder es un mecanismo concertado de un paso.

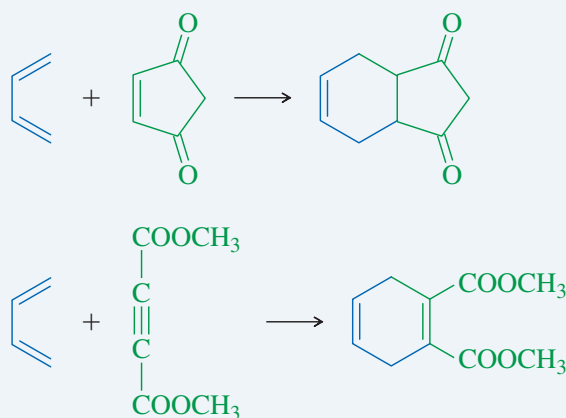
Un dieno reacciona con un alqueno pobre en densidad electrónica para formar un nuevo anillo de ciclohexeno.



Un dieno reacciona con un alquino pobre en densidad electrónica para formar un ciclohexadieno.

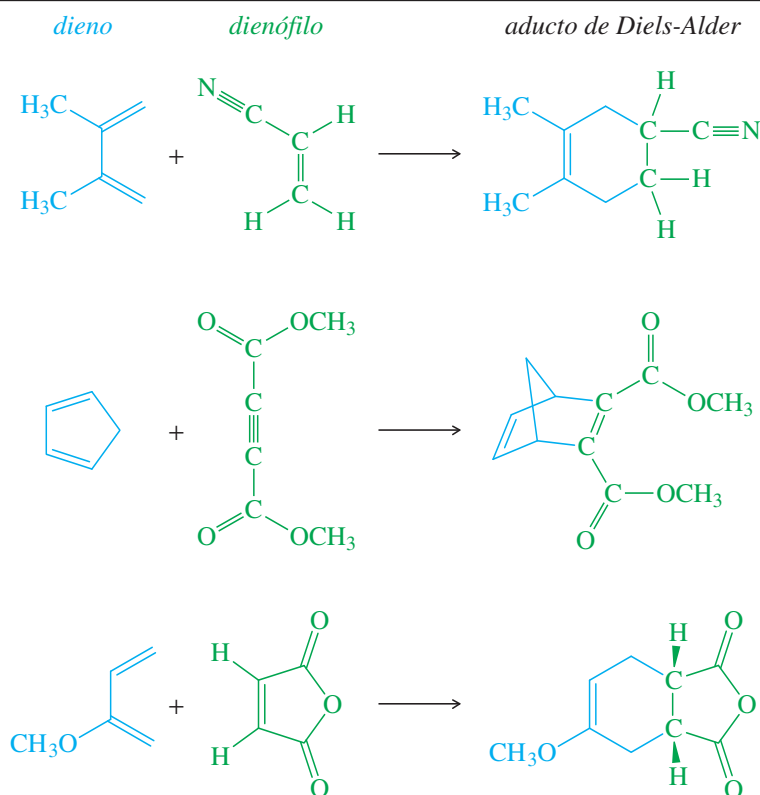


EJEMPLOS:



La reacción de Diels-Alder es parecida a una reacción nucleófilo-electrófilo. El dieno es rico en densidad electrónica y el dienófilo es pobre en ésta. Los dienos sencillos como el buta-1,3-dieno son lo suficientemente ricos en densidad electrónica para ser dienos efectivos en la reacción de Diels-Alder. La presencia de grupos donadores de densidad electrónica ($-D$), como los grupos alquilo o los grupos alcoxi ($-OR$), pueden aumentar aún más la reactividad del dieno.

Sin embargo, los alquenos y alquinos sencillos como el eteno y el etino son dienófilos malos. Una buen dienófilo por lo regular tiene uno o más grupos atractores de densidad electrónica ($-W$) que sustraen la densidad electrónica del enlace π . Los dienófilos por lo común tienen grupos que contienen carbonilo ($C=O$) o grupos ciano ($-C\equiv N$) para aumentar su reactividad en la reacción de Diels-Alder. La figura 15-14 muestra algunas reacciones de Diels-Alder representativas que involucran una variedad de diferentes dienos y dienófilos.



■ FIGURA 15-14

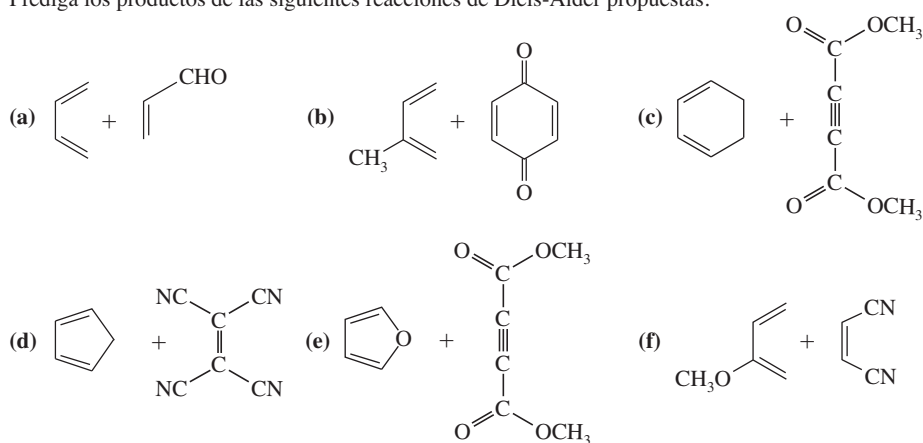
Ejemplos de la reacción de Diels-Alder. Los sustituyentes donadores de densidad electrónica activan al dieno; los sustituyentes atractores de densidad electrónica activan el dienófilo.

Consejo para resolver problemas

Un producto de Diels-Alder siempre contiene un anillo más que los reactivos. Los dos extremos del dieno forman nuevos enlaces con los extremos del dienófilo. El enlace central (anteriormente sencillo) del dieno se vuelve un enlace doble. El enlace doble del dienófilo se vuelve un enlace sencillo (o su enlace triple se vuelve un enlace doble).

PROBLEMA 15-14

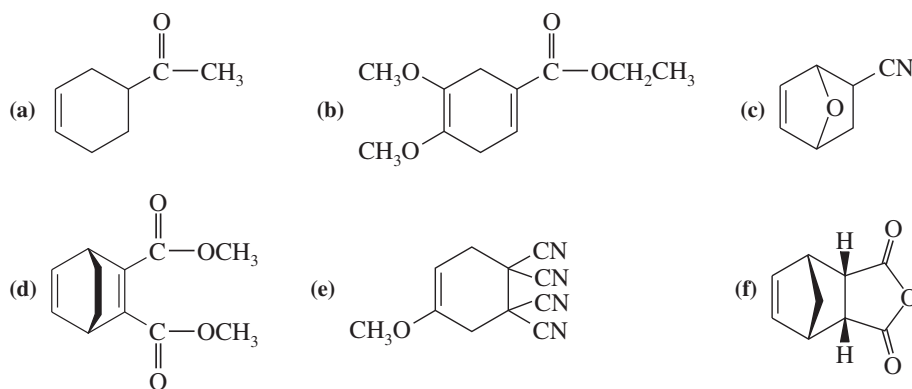
Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder propuestas.

**Consejo** para resolver problemas

Para desconstruir un producto de Diels-Alder, busque el enlace doble en el centro de lo que era el dieno. Justo en frente, en el anillo, está el enlace del dienófilo, por lo regular con grupos atractores de densidad electrónica. (Si es un enlace sencillo, el dienófilo tendría un enlace doble; si fuera doble, el dienófilo tendría un enlace triple). Rompa los dos enlaces que unen el dieno y el dienófilo, y restaure los dos enlaces dobles del dieno y el enlace doble (o triple) del dienófilo.

PROBLEMA 15-15

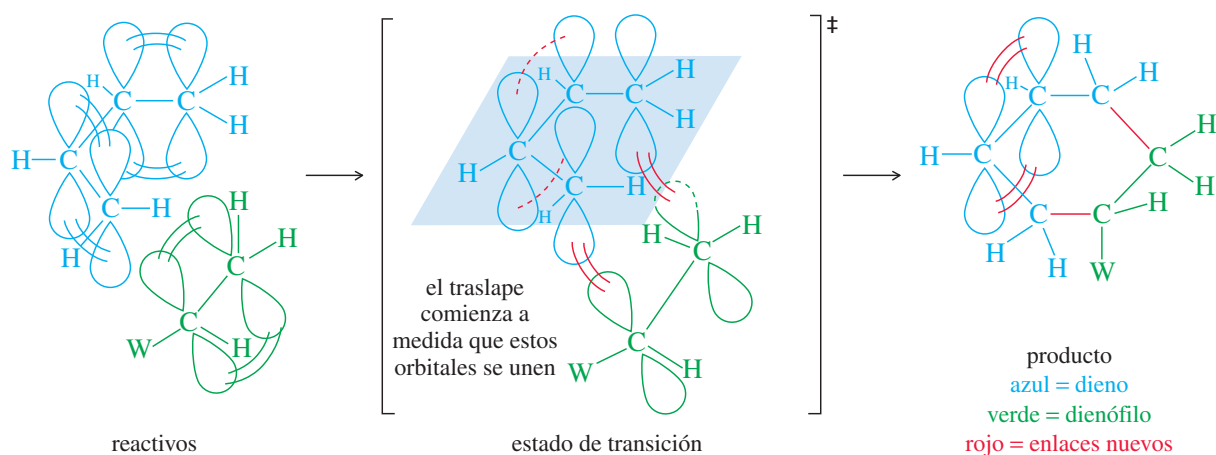
¿Cuáles dienos y dienófilos reaccionarían para dar los siguientes productos de Diels-Alder?

**15-11A** Requerimientos estereoquímicos del estado de transición en la reacción de Diels-Alder

El mecanismo de la reacción de Diels-Alder es un movimiento cíclico concertado de seis electrones: cuatro en el dieno y dos en el dienófilo. Para que los tres pares de electrones se muevan de manera simultánea, el estado de transición debe tener una geometría que permita el traslape de los dos orbitales *p* en los extremos del dieno con los del dienófilo. La figura 15-15 muestra la geometría requerida del estado de transición. La geometría del estado de transición en la reacción de Diels-Alder explica por qué algunos isómeros reaccionan de manera diferente a otros y permite predecir la estereoquímica de los productos.

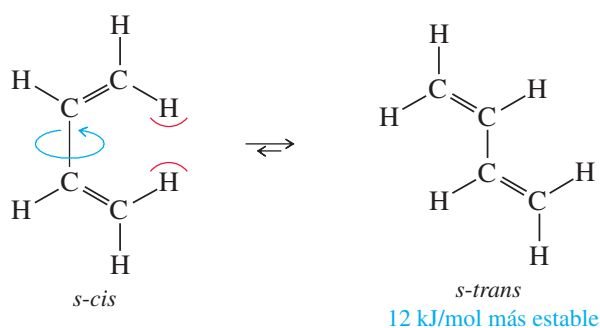
Tres características estereoquímicas de la reacción de Diels-Alder están controladas por los requerimientos del estado de transición:

Conformación *s-cis* del dieno El dieno debe estar en la conformación *s-cis* para reaccionar. Cuando el dieno se encuentra en la conformación *s-trans*, los orbitales *p* en los extremos están muy separados como para traslaparse con los orbitales *p* del dienófilo. La conformación *s-trans* por lo regular tiene una energía más baja que la *s-cis*, pero esta diferencia en energía no es suficiente para evitar que la mayoría de los dienos experimenten reacciones de Diels-Alder. Por ejemplo, la conformación *s-trans* del butadieno sólo es 9.6 kJ/mol (2.3 kcal/mol) menor en energía que la conformación *s-cis*.



■ FIGURA 15-15

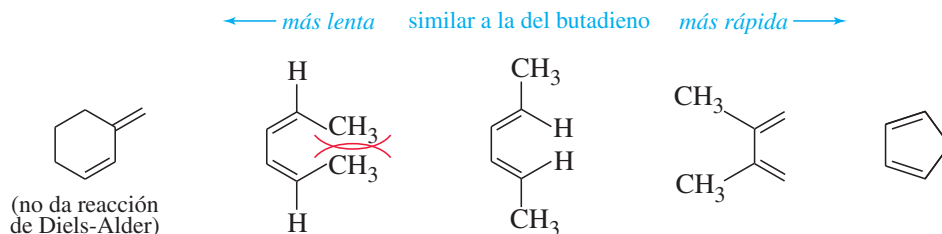
Geometría del estado de transición en la reacción de Diels-Alder. La reacción de Diels-Alder tiene un mecanismo concertado, con todas las formaciones y rupturas de enlaces llevándose a cabo en un solo paso. Tres pares de electrones se mueven de manera simultánea, lo que requiere un estado de transición con traslape entre los orbitales p de los extremos del dieno con los del dienófilo.



Las características estructurales que ayudan o impiden que el dieno alcance la conformación *s-cis* afectan su habilidad para participar en las reacciones de Diels-Alder. La figura 15-16 muestra que los dienos con grupos funcionales que impiden la conformación *s-cis* reaccionan de manera más lenta que el butadieno. Los dienos con grupos funcionales que impiden la conformación *s-trans* reaccionan más rápido que el butadieno.

Debido a que el ciclopentadieno está fijo en la conformación *s-cis*, es altamente reactivo en la reacción de Diels-Alder. De hecho, es tan reactivo que a temperatura ambiente, el ciclopentadieno reacciona lentamente con sí mismo para formar dicitriclopentadieno. El ciclopentadieno se regenera por el calentamiento del dímero a alrededor de 200 °C. A esta temperatura, se

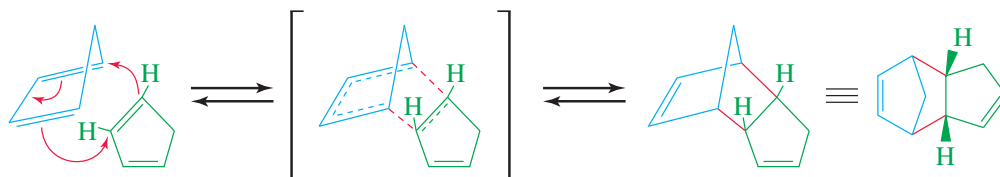
Rapidez de la reacción de Diels-Alder comparada con la del buta-1,3-dieno



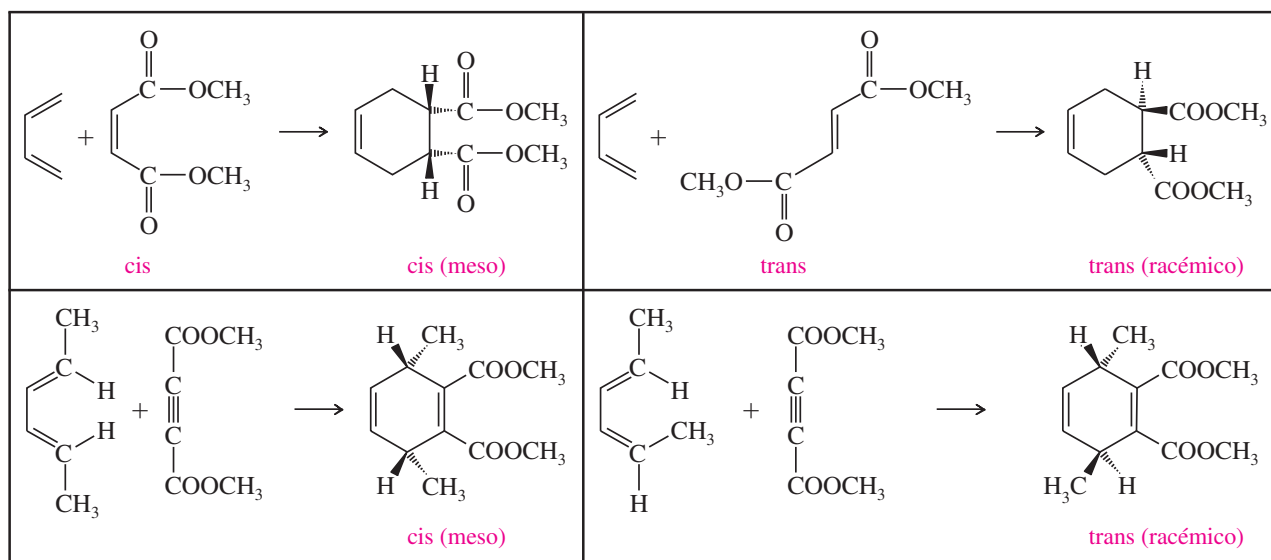
■ FIGURA 15-16

Los dienos que adoptan fácilmente la conformación *s-cis* experimentan la reacción de Diels-Alder de manera más rápida.

invierte la reacción de Diels-Alder y el monómero más volátil ciclopentadieno se destila en un matraz frío. El monómero puede almacenarse de manera indefinida a temperaturas del hielo seco.

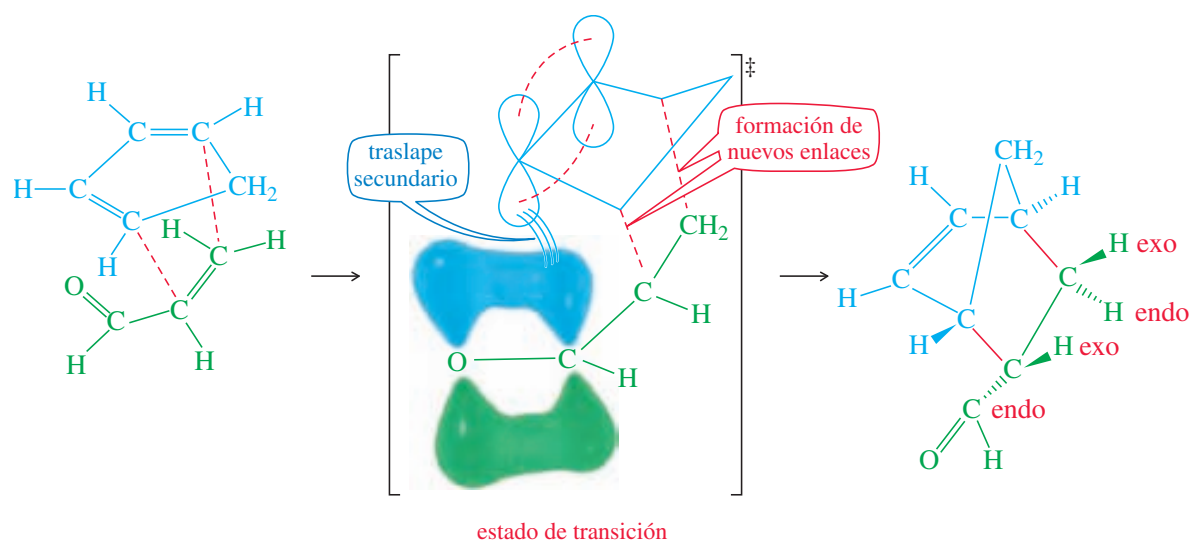


Estereoquímica sin La reacción de Diels-Alder es una adición sin con respecto al dieno y el dienófilo. El dienófilo se adiciona a una cara del dieno y el dieno se adiciona a una cara del dienófilo. Como puede observarse a partir del estado de transición en la figura 15-15, no hay oportunidad para que cualquiera de los sustituyentes cambie su posición estereoquímica durante el curso de la reacción. Los sustituyentes que están en el mismo lado del dieno o dienófilo serán *cis* en el anillo recién formado. Los siguientes ejemplos muestran los resultados de esta adición sin.



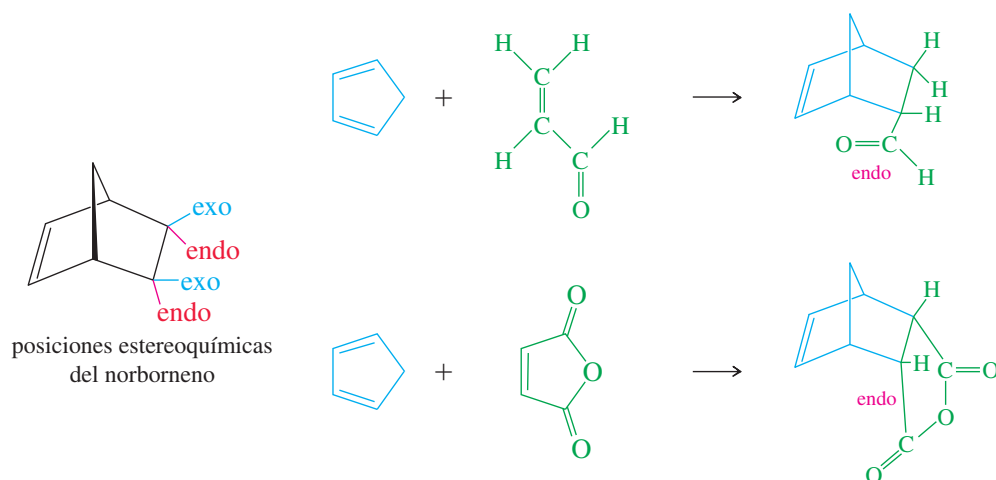
Regla endo Cuando el dienófilo tiene un enlace pi en su grupo atractor de densidad electrónica (como en un grupo carbonilo o un grupo ciano), los orbitales *p* en ese grupo atractor de densidad electrónica se aproximan a uno de los átomos de carbono centrales (C2 o C3) del dieno. Esta proximidad da como resultado un traslape secundario: un traslape de los orbitales *p* del grupo atractor de densidad electrónica con los orbitales *p* del C2 y el C3 del dieno (figura 15-17). El traslape secundario ayuda a estabilizar el estado de transición.

La influencia del traslape secundario fue observada por primera vez en reacciones utilizando el ciclopentadieno para formar sistemas de anillo bicíclicos. En un producto bicíclico (llamado *norborneno*), el sustituyente atractor de densidad electrónica ocupa la posición estereoquímica más cercana a los átomos centrales del dieno. A esta posición se le llama **posición endo** debido a que el sustituyente parece estar dentro de la cavidad formada por el anillo de seis miembros del norborneno. A esta preferencia estereoquímica del sustituyente atractor de densidad electrónica de orientarse hacia la posición endo se le llama **regla endo**.

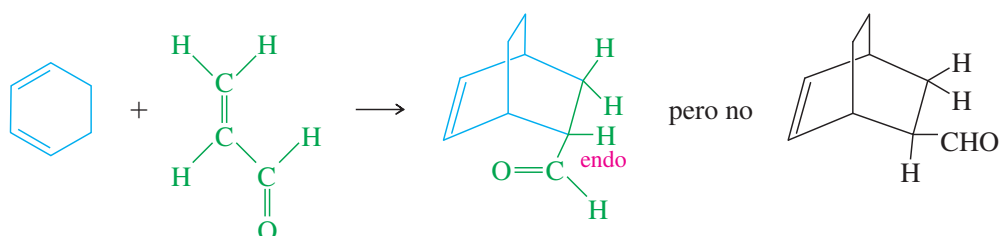


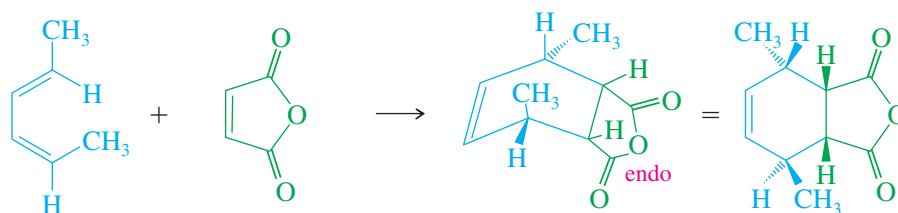
■ FIGURA 15-17

En la mayoría de las reacciones de Diels-Alder, hay un *traslape secundario* entre los orbitales *p* del grupo atractor de densidad electrónica y uno de los átomos de carbono centrales del dieno. El traslape secundario estabiliza el estado de transición y favorece a los productos que tienen grupos atractores de densidad electrónica en las posiciones *endo*.

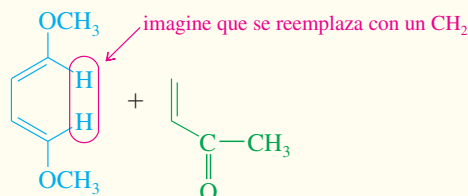


La regla endo es útil para predecir los productos de muchos tipos de reacciones de Diels-Alder, independientemente de si utilizan un ciclopentadieno para formar sistemas de norborneno. Los siguientes ejemplos muestran el uso de la regla endo con otros tipos de reacciones de Diels-Alder.

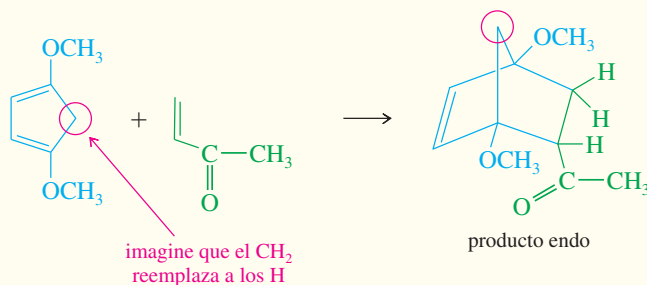


**PROBLEMA RESUELTO 15-1**

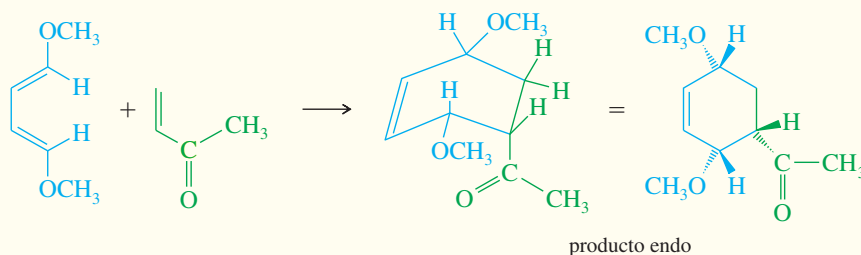
Utilice la regla endo para predecir el producto de la siguiente cicloadición.

**SOLUCIÓN**

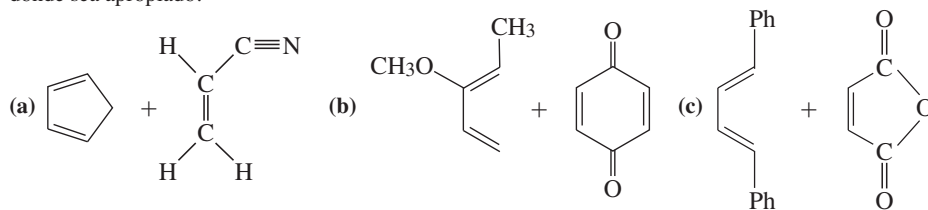
Imagine este dieno como un ciclopentadieno sustituido; se formará el producto endo.



En la reacción imaginaria, reemplazamos a los dos hidrógenos internos con el resto del anillo de ciclopentadieno. Ahora los colocamos de nuevo y dibujamos el producto real.

**PROBLEMA 15-16**

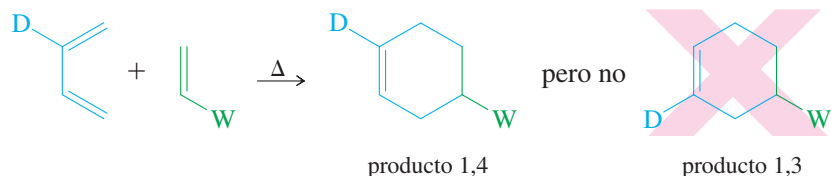
Prediga el producto principal para cada reacción de Diels-Alder propuesta. Incluya la estereoquímica donde sea apropiado.

**15-11B** Reacciones de Diels-Alder que utilizan reactivos no simétricos

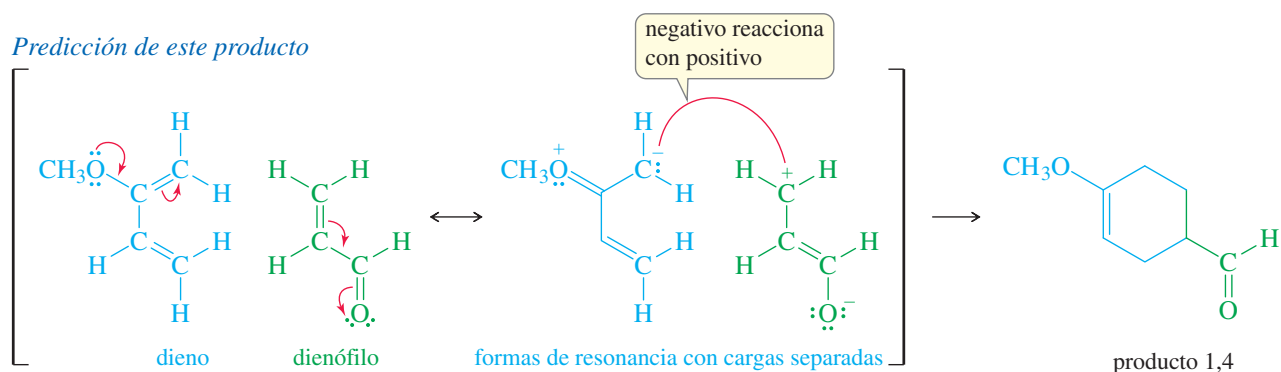
Aun cuando el dieno y el dienófilo están sustituidos de manera no simétrica, la reacción de Diels-Alder por lo regular da un sólo producto (o un producto principal) en vez de una mezcla aleatoria.

Por lo regular podemos predecir el producto principal considerando cómo los sustituyentes polarizan al dieno y al dienófilo en sus formas de resonancia de carga separada. Si después se ordenan los reactivos para unir el carbono cargado más negativamente en el dieno (rico en densidad electrónica) con el carbono cargado más positivamente en el dienófilo (pobre en densidad electrónica), podemos predecir la orientación correcta. Los siguientes ejemplos muestran que un sustituyente donador de densidad electrónica (D) en el dieno y un sustituyente atractor de densidad electrónica (W) en el dienófilo muestran en general una relación 1,2 o 1,4 en el producto.

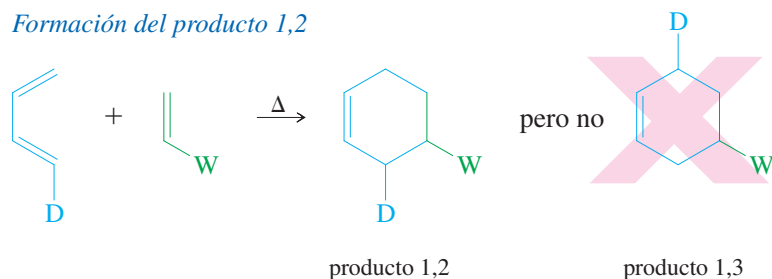
Formación del producto 1,4



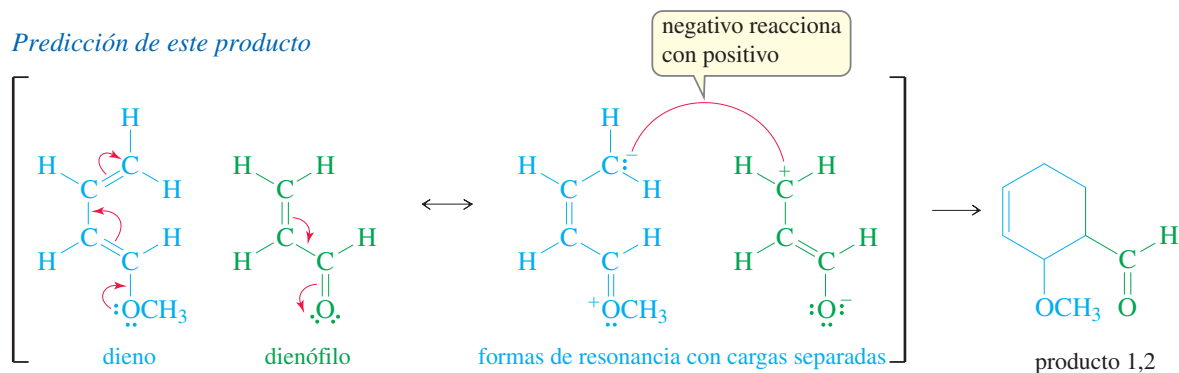
Predicción de este producto



Formación del producto 1,2



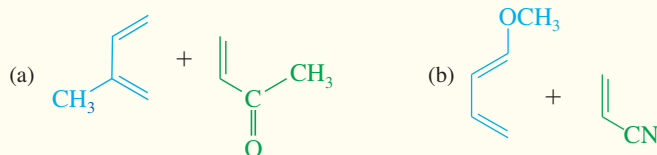
Predicción de este producto



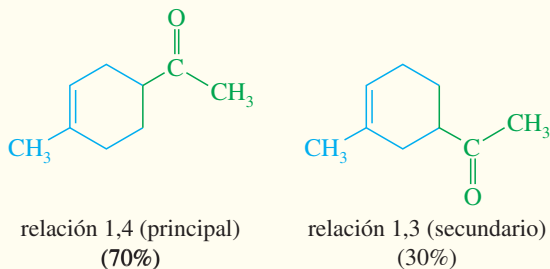
En la mayoría de los casos, ni siquiera es necesario dibujar las formas de resonancia con cargas separadas para determinar qué orientación de los reactivos se prefiere. Podemos predecir los productos principales de las reacciones de Diels-Alder no simétricas con sólo recordar que los grupos donadores de densidad electrónica del dieno y los grupos atradores de densidad electrónica del dienófilo tienen una relación 1,2 o 1,4 en los productos, pero no una relación 1,3.

PROBLEMA RESUELTO 15-2

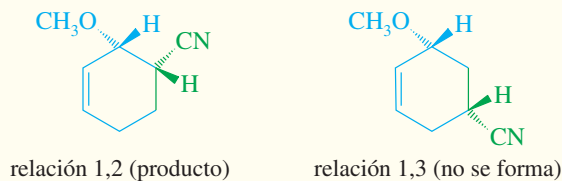
Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder propuestas.

**SOLUCIÓN**

- (a) El grupo metilo es un donador de densidad electrónica débil en el dieno y el grupo carbonilo es un atractor de densidad electrónica en el dienófilo. Las dos orientaciones posibles colocan a estos grupos en una relación 1,4 o 1,3. Seleccionamos la relación 1,4 para el producto predicho. (Los resultados experimentales muestran una preferencia 70:30 para el producto 1,4).



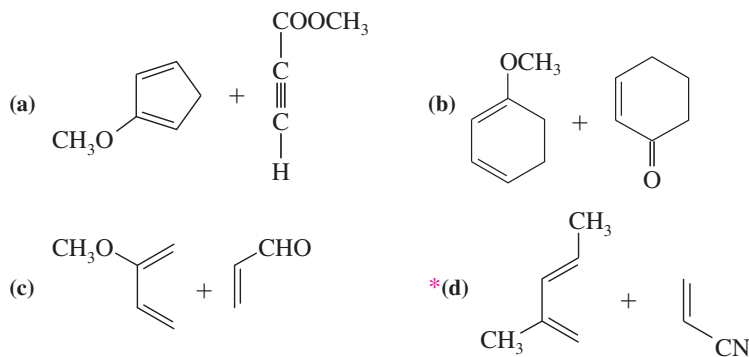
- (b) El grupo metoxilo ($-\text{OCH}_3$) es un donador de densidad electrónica fuerte en el dieno y el grupo ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$) es un atractor de densidad electrónica en el dienófilo. Dependiendo de la orientación de la adición, el producto tiene una relación 1,2 o 1,3 de estos dos grupos. Seleccionamos la relación 1,2 y la regla endo predice una estereoquímica *cis* de los dos sustituyentes.

**PROBLEMA 15-17**

En el problema resuelto 15-2, tan sólo predijimos que los productos tendrían una relación 1,2 o 1,4 de los sustituyentes apropiados. Dibuje las formas de resonancia con cargas separadas de los reactivos que soporten estas predicciones.

PROBLEMA 15-18

Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder.



15-12

Reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica

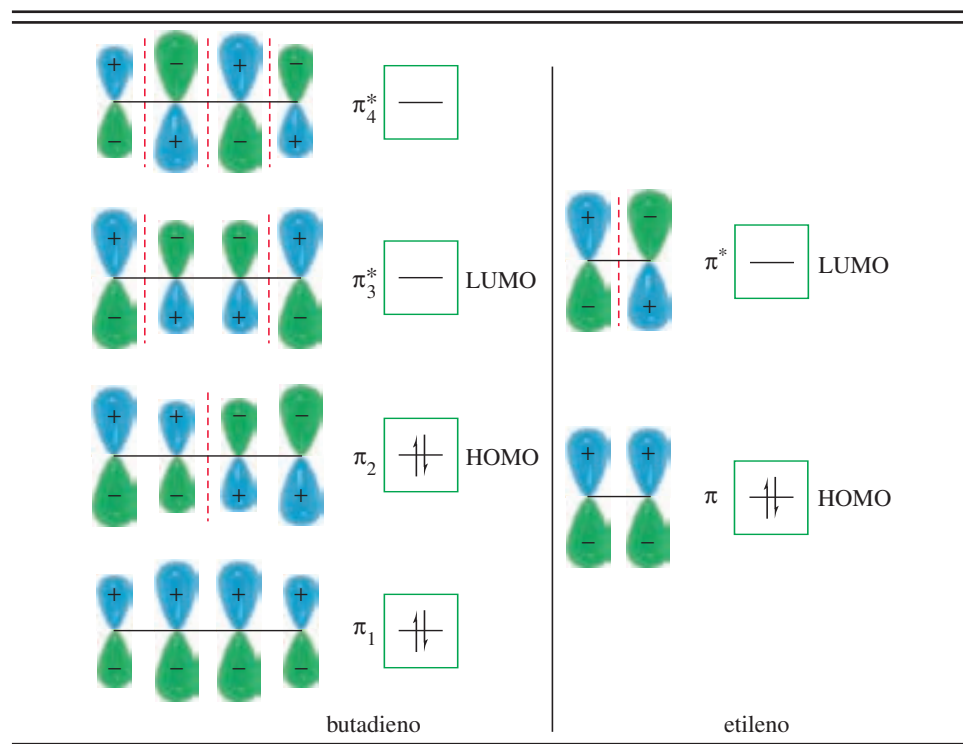
La reacción de Diels-Alder es una **cicloadición**. Se combinan dos moléculas en una **reacción concertada** de un paso para formar un nuevo anillo. Las cicloadiciones como la de Diels-Alder son una clase de las **reacciones pericíclicas**, las cuales involucran la formación y ruptura concertada de enlaces dentro de un anillo cerrado de orbitales que interactúan. La figura 15-15 (página 685) muestra un ciclo cerrado de orbitales que interactúan en el estado de transición de Diels-Alder. Cada átomo de carbono del nuevo anillo tiene un orbital involucrado en este ciclo cerrado.

Una reacción pericíclica concertada tiene un solo estado de transición, cuya energía de activación puede ser suministrada por calor (inducción térmica) o por luz ultravioleta (inducción fotoquímica). Algunas reacciones pericíclicas sólo proceden bajo inducción térmica y otras sólo lo hacen bajo inducción fotoquímica. Algunas reacciones pericíclicas se llevan a cabo bajo condiciones térmicas y fotoquímicas, pero los dos conjuntos de condiciones conducen a productos distintos.

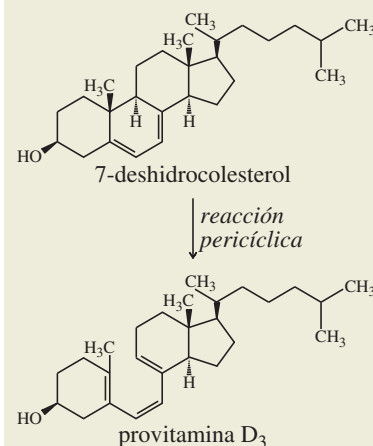
Por muchos años, las reacciones pericíclicas fueron poco comprendidas e impredecibles. Alrededor de 1965, Robert. B. Woodward y Roald Hoffmann desarrollaron una teoría para predecir los resultados de las reacciones pericíclicas considerando la simetría de los orbitales moleculares de los reactivos y productos. Su teoría, llamada **conservación de la simetría orbital**, enuncia que los orbitales moleculares de los reactivos deben fluir sin complicaciones hacia los OM de los productos sin ningún cambio drástico en la simetría. En este caso, habrá interacciones de enlace que ayuden a estabilizar el estado de transición. Sin estas interacciones de enlace en el estado de transición, la energía de activación es mucho más alta y la reacción cíclica concertada no puede llevarse a cabo. La conservación de la simetría se ha utilizado en el desarrollo de “reglas” para predecir cuáles reacciones pericíclicas son factibles y qué productos resultaran. Con frecuencia a estas reglas se les llaman **reglas de Woodward-Hoffmann**.

15-12A Conservación de la simetría orbital en la reacción de Diels-Alder

No desarrollaremos todas las reglas de Woodward-Hoffmann, pero mostraremos cómo los orbitales moleculares pueden indicar si se llevará a cabo una cicloadición. La reacción de Diels-Alder sencilla de butadieno con etileno sirve como primer ejemplo. En la figura 15-18 se representan los orbitales moleculares del butadieno y el etileno. El butadieno, con cuatro orbitales atómicos p , tiene cuatro orbitales moleculares: dos OM de enlace (llenos) y dos OM de antienlace (vacíos). El etileno, con dos orbitales atómicos p , tiene dos OM: un OM de enlace (lleno) y un OM de antienlace (vacío).



El precursor para la vitamina D experimenta una reacción pericíclica de apertura de anillo en la piel después de la exposición a los rayos ultravioletas del sol. En climas fríos, los niños que tienen poca exposición a la luz solar con frecuencia no pueden sintetizar o consumir suficiente vitamina D y como resultado desarrollan raquitismo. Los aceites de hígado de pescado son fuentes ricas de vitamina D.



■ FIGURA 15-18 Orbitales moleculares del butadieno y etileno.

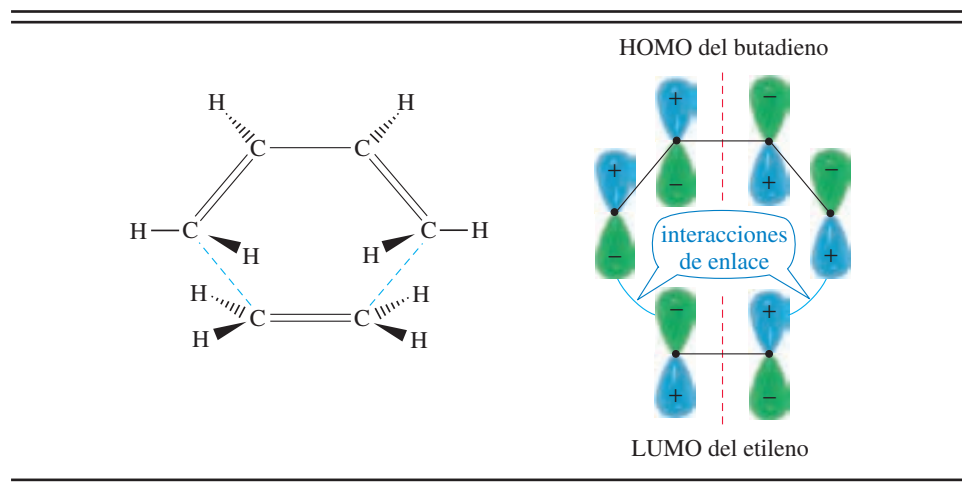
En la reacción de Diels-Alder, el dieno actúa como el nucleófilo rico en densidad electrónica y el dienófilo actúa como el electrófilo pobre en densidad electrónica. Si imaginamos que el dieno contribuye con un par de electrones al dienófilo, los electrones de energía más alta del dieno requieren una menor energía de activación para tal donación. Los electrones en el orbital ocupado de energía más alta, llamado **orbital molecular de mayor energía ocupado (HOMO)**, por sus siglas en inglés), son los más importantes debido a que son los más débiles que se tienen. El HOMO del butadieno es π_2 y su simetría determina el curso de la reacción.

El orbital en el etileno que recibe estos electrones es el orbital de energía más baja disponible, el **orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO)**, por sus siglas en inglés). En el etileno, el LUMO es el orbital de antienlace π^* . Si los electrones en el HOMO del butadieno pueden fluir sin complicaciones hacia el LUMO del etileno, puede tener lugar una reacción concertada.

La figura 15-19 muestra que el HOMO del butadieno tiene la simetría correcta para traslaparse en fase con el LUMO del etileno. El tener la simetría correcta significa que los orbitales que forman los nuevos enlaces pueden traslaparse de manera constructiva; positivo con positivo y negativo con negativo. Estas interacciones de enlace estabilizan el estado de transición y estimulan la reacción concertada. Este resultado favorable predice que la reacción es **permitida por simetría**. La reacción de Diels-Alder es común, y esta teoría predice de manera correcta un estado de transición favorable.

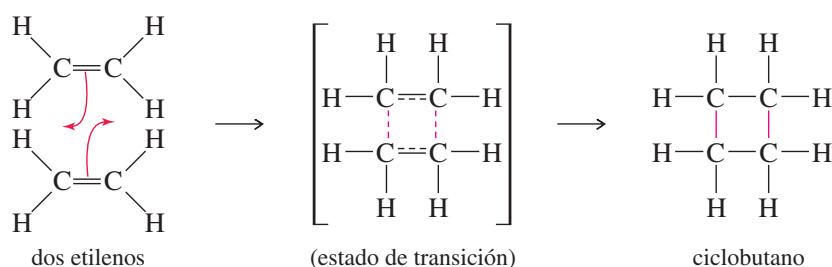
■ FIGURA 15-19

Reacción permitida por simetría. El HOMO del butadieno forma un traslape de enlace con el LUMO del etileno porque los orbitales tienen una simetría similar. Por tanto, esta reacción es permitida por simetría.

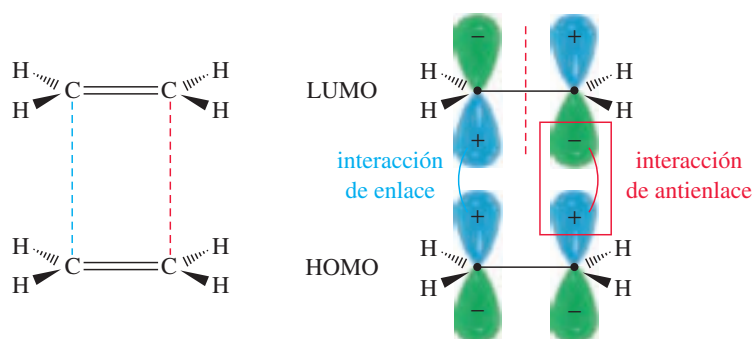


15-12B La cicloadición “prohibida” [2 + 2]

Si una cicloadición produce un traslape de orbitales en fase positiva con orbitales en fase negativa (traslape destructivo), se generan interacciones de antienlace. Las interacciones de antienlace elevan la energía de activación, por lo que la reacción se clasifica como **prohibida por simetría**. La cicloadición térmica [2 + 2] de dos etilenos para formar ciclobutano es una reacción prohibida por simetría.



Esta cicloadición $[2 + 2]$ requiere que el HOMO de uno de los etilenos se traslape con el LUMO del otro. La figura 15-20 muestra que resulta una interacción de antienlace a partir de este traslape, elevando la energía de activación. Para que resulte una molécula de ciclobutano, uno de los OM tendría que cambiar su simetría. La simetría orbital no se conservaría, por lo que la reacción está prohibida por simetría. Tal reacción prohibida por simetría en algunas ocasiones puede hacerse que se lleve a cabo, pero no puede llevarse a cabo de la manera pericíclica concertada que se muestra en la figura.



■ FIGURA 15-20

Reacción prohibida por simetría. El HOMO y el LUMO de dos moléculas de etileno tienen simetrías distintas y se traslapan para formar una interacción de antienlace. Por lo tanto, la cicloadición concertada $[2 + 2]$ está prohibida por simetría.

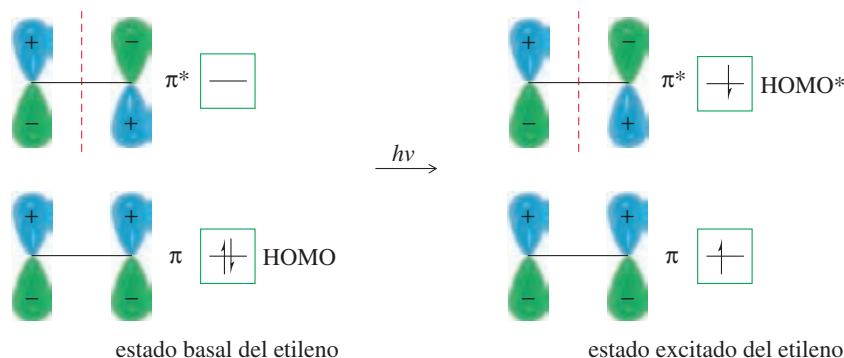
15-12C Inducción fotoquímica de las cicloadiciones

Cuando se utiliza luz ultravioleta en vez de calor para inducir reacciones pericíclicas, estas predicciones deben invertirse. Por ejemplo, la cicloadición $[2 + 2]$ de dos etilenos está “permitida” de manera fotoquímica. Cuando un fotón con la energía correcta golpea al etileno, uno de los electrones π se excita al siguiente orbital molecular de mayor energía (figura 15-21). Este orbital de mayor energía, anteriormente LUMO, está ahora ocupado: Es el nuevo HOMO*, el HOMO de la molécula excitada.

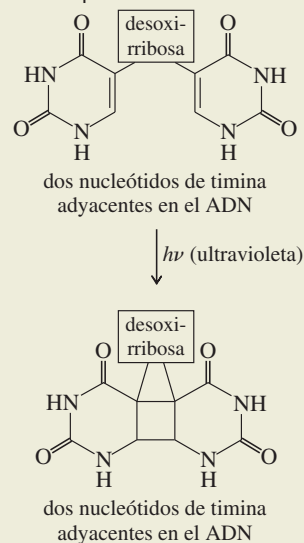
El HOMO* de la molécula de etileno excitada tiene la misma simetría que el LUMO de un etileno en estado basal. Una molécula excitada puede reaccionar con una molécula en estado basal para formar ciclobutano (figura 15-22). Por lo tanto, la cicloadición $[2 + 2]$ está *permitida de manera fotoquímica pero prohibida de manera térmica*. En la mayoría de los casos, las reacciones permitidas de manera fotoquímica están prohibidas de manera térmica, y las reacciones permitidas de manera térmica están prohibidas de manera fotoquímica.

PROBLEMA 15-19

Muestre que la reacción de Diels-Alder $[4 + 2]$ está prohibida de manera fotoquímica.



La exposición del ADN a la luz ultravioleta induce una reacción de cicloadición $[2 + 2]$ entre los enlaces dobles de las timinas adyacentes. El dímero de timina resultante, que contiene un anillo de ciclobutano, evita la reproducción del ADN y puede conducir al desarrollo de cáncer de piel.

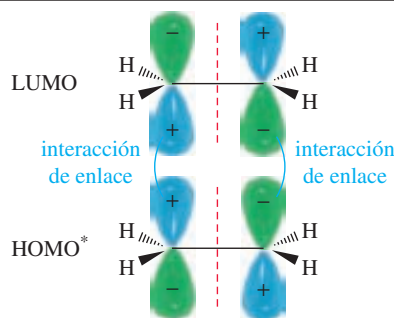


■ FIGURA 15-21

Efecto de la luz ultravioleta sobre el etileno. La luz ultravioleta excita a uno de los electrones π del etileno al orbital de antienlace. El orbital de antienlace ahora está ocupado, por lo que es el nuevo HOMO*.

FIGURA 15-22

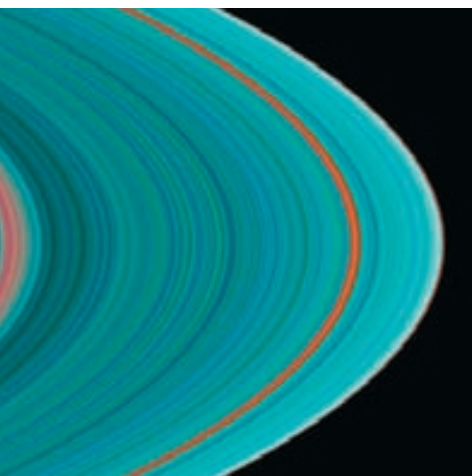
Cicloadiición fotoquímica [2 + 2]. El HOMO* del etileno excitado se traslapa de manera favorable con el LUMO de la molécula no excitada (en estado basal). Esta reacción es permitida por simetría.

**PROBLEMA 15-20**

- Muestre que la cicloadiición [4 + 4] de dos moléculas de butadieno para formar cicloocta-1,5-dieno está prohibida de manera térmica pero permitida de manera fotoquímica.
- Existe una cicloadiición permitida de manera térmica diferente de dos moléculas de butadieno. Muestre esta reacción y explique por qué está permitida de manera térmica. (*Pista:* considere la dimerización del ciclopentadieno).

15-13

Espectroscopia de absorción en el ultravioleta



La nave espacial Cassini tomó esta imagen de los anillos de Saturno utilizando el espectrógrafo de imagen ultravioleta. Muestra que hay más hielo (turquesa) que rocas y polvo (anaranjado) en las partes exteriores de los anillos.

Ya se han explicado tres técnicas analíticas poderosas que utilizan los químicos orgánicos. La espectroscopia infrarroja (IR, capítulo 12) observa las vibraciones de los enlaces moleculares, proporcionando información acerca de la naturaleza del enlace y los grupos funcionales en una molécula. La espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN, capítulo 13) detecta transiciones nucleares, proporcionando información acerca del entorno electrónico y molecular de los núcleos. A partir del espectro de RMN podemos determinar la estructura de los grupos alquilo presentes y con frecuencia deducir los grupos funcionales. Un espectrómetro de masas (EM, capítulo 12) bombardea las moléculas con electrones, ocasionando que se descompongan de maneras predecibles. Las masas del ion molecular y los fragmentos proporcionan una masa molecular (y quizás una fórmula molecular) al igual que información estructural acerca del compuesto original.

Ahora estudiaremos la **espectroscopia ultravioleta (UV)**, la cual detecta las transiciones electrónicas de los sistemas conjugados y ofrece información acerca de la longitud y estructura de la parte conjugada de una molécula. La espectroscopia UV da información más especializada que la IR y la RMN, y se utiliza menos que las otras técnicas.

15-13A Región espectral

Las frecuencias ultravioletas corresponden a las longitudes de onda más cortas y a energías mucho más altas que las infrarrojas (tabla 15-1). La región ultravioleta (UV) es un intervalo de frecuencias que va más allá de la visible: *ultra*, que significa más allá, y *violeta*, la luz visible con frecuencia más alta. Las longitudes de onda de la región UV están dadas en unidades de nanómetros (nm; 10^{-9} m). Los espectrofotómetros UV comunes operan en el intervalo de 200 a 400 nm (2×10^{-5} a 4×10^{-5} cm), que corresponde a las energías de fotones de alrededor de 300 a 600 kJ/mol (70 a 140 kcal/mol). Estos espectrofotómetros con frecuencia se

TABLA 15-1

Comparación de las longitudes de onda infrarrojas y ultravioletas

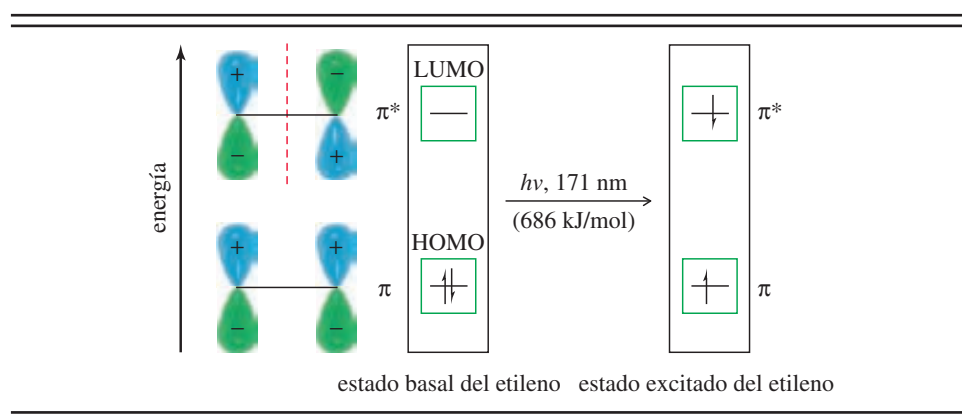
Región espectral	Longitud de onda, λ	Intervalo de energía, kJ/mol (kcal/mol)
ultravioleta	200–400 nm ($2\text{--}4 \times 10^{-5}$ cm)	300–600 (70–140)
visible	400–800 nm ($4\text{--}8 \times 10^{-5}$ cm)	150–300 (35–70)
infrarojo	2.5–25 μm ($2.5\text{--}25 \times 10^{-4}$ cm)	4.6–46 (1.1–11)

extienden a la región visible (mayor longitud de onda, menor energía) y se les llaman **espectrofotómetros UV-visibles**. Las energías UV-visibles corresponden a las transiciones electrónicas: la energía necesaria para excitar un electrón de un orbital molecular a otro.

15-13B Luz ultravioleta y transiciones electrónicas

Las longitudes de onda de la luz UV absorbida por una molécula se determinan mediante las diferencias en energía electrónica entre los orbitales en la molécula. Los enlaces sigma son muy estables y los electrones en los enlaces sigma por lo regular no se ven afectados por longitudes de onda de luz UV arriba de los 200 nm. Los enlaces pi tienen electrones que se excitan de manera más fácil a orbitales de mayor energía. Es muy probable que los sistemas conjugados tengan orbitales vacíos de baja energía, y las transiciones electrónicas hacia estos orbitales producen absorciones características en el ultravioleta.

Por ejemplo, el etileno tiene dos orbitales pi: el orbital de enlace (π , el HOMO) y el orbital de antienlace (π^* , el LUMO). El estado basal tiene dos electrones en el orbital de enlace y ninguno en el orbital de antienlace. Un fotón con la cantidad correcta de energía puede excitar un electrón del orbital de enlace (π) al orbital de antienlace (π^*). A esta transición de un orbital de enlace π a un orbital de antienlace π^* se le llama *transición $\pi \rightarrow \pi^*$* (figura 15.23).



■ FIGURA 15-23

La absorción de un fotón de 171 nm excita un electrón del OM de enlace π del etileno al OM de antienlace π^* . Esta absorción requiere luz de mayor energía (longitud de onda más corta) que el intervalo cubierto por un espectrofotómetro UV común.

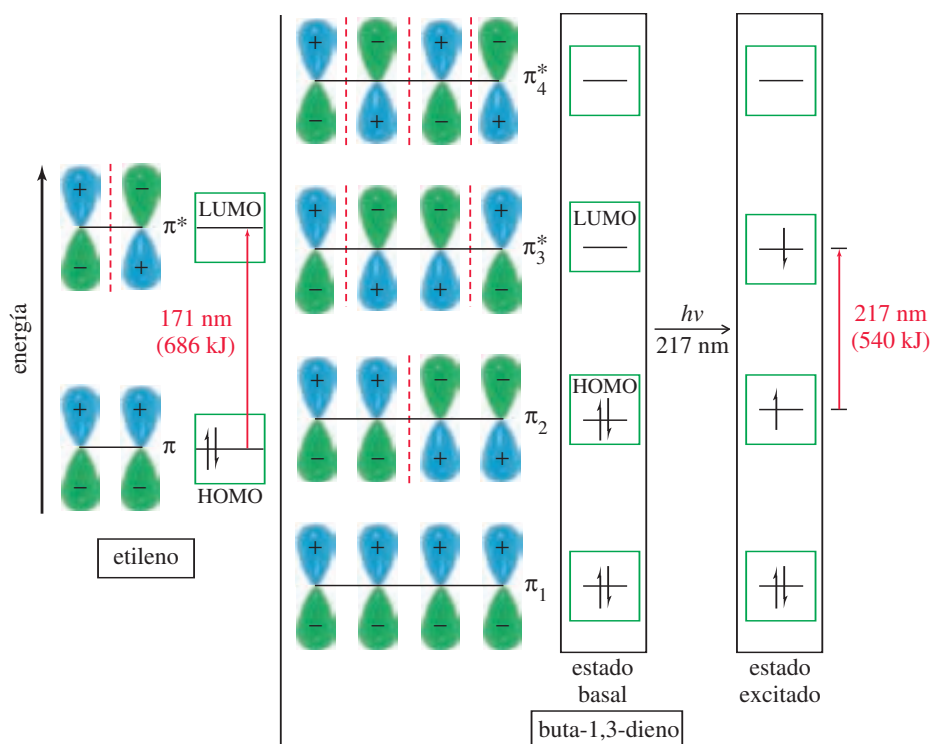
La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del etileno requiere la absorción de luz en 171 nm (686 kJ/mol o 164 kcal/mol). La mayoría de los espectrofotómetros UV no pueden detectar esta absorción debido a que es oscurecida por la absorción que ocasiona el oxígeno en el aire. Sin embargo, en los sistemas conjugados hay transiciones electrónicas con energías más bajas que corresponden a longitudes de onda mayores a 200 nm. La figura 15-24 compara las energías de OM del etileno con las del butadieno para mostrar que el HOMO y el LUMO del butadieno son más cercanos en energía que los del etileno. El HOMO del butadieno es más alto en energía que el HOMO del etileno, y el LUMO del butadieno es más bajo en energía que el LUMO del etileno. Ambas diferencias reducen la energía relativa de la transición $\pi_2 \rightarrow \pi_3^*$. La absorción resultante es en 217 nm (540 kJ/mol o 129 kcal/mol), la cual puede medirse utilizando un espectrofotómetro UV estándar.

Al igual que los dienos conjugados absorben a mayores longitudes de onda que los alquenos sencillos, los trienos conjugados absorben incluso a mayores longitudes de onda. En general, la diferencia en energía entre el HOMO y el LUMO disminuye a medida que la longitud de la conjugación aumenta. Por ejemplo, en el hexa-1,3,5-trieno (figura 15-25), el HOMO es π_3 y el LUMO es π_4^* . El HOMO en el hexa-1,3,5-trieno es ligeramente mayor en energía que el del buta-1,3-dieno, y el LUMO es ligeramente menor en energía. De nuevo, la reducción de energías entre el HOMO y el LUMO da una absorción de menor energía y una mayor longitud de onda. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ principal en el hexa-1,3,5-trieno ocurre en 258 nm (452 kJ/mol o 108 kcal/mol).

Consejo para resolver problemas

La espectroscopia IR también detecta enlaces dobles conjugados por medio de sus frecuencias de estiramiento disminuidas.

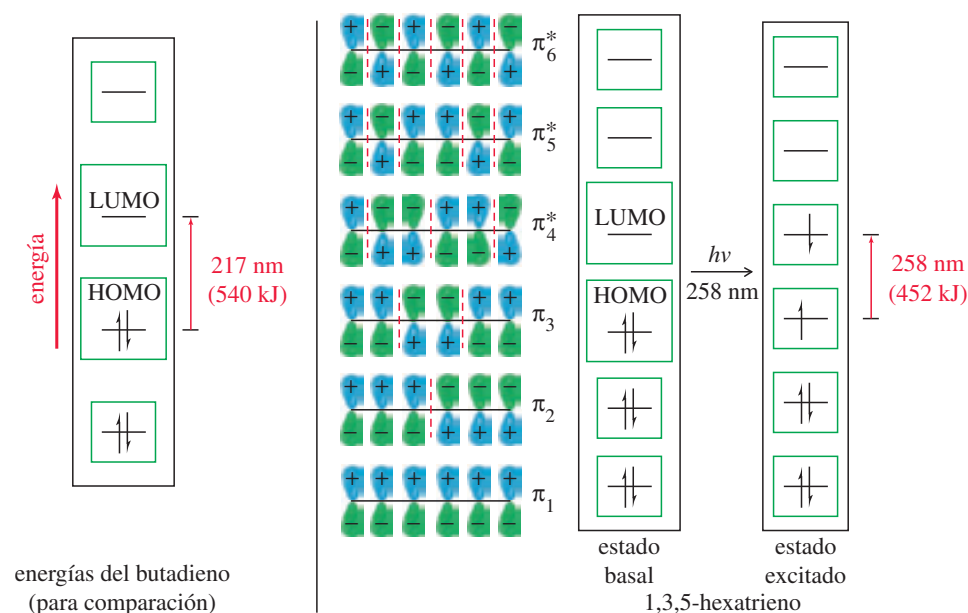
1640–1680 cm^{-1}	Aislado
1620–1640 cm^{-1}	Conjugado
1600 cm^{-1}	Aromático



■ FIGURA 15-24

Comparación de las diferencias en energía HOMO-LUMO. En el buta-1,3-dieno la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ absorbe en una longitud de onda de 217 nm (540 kJ/mol) en comparación con 171 nm (686 kJ/mol) para el etileno. Esta absorción a mayor longitud de onda (menor energía) resulta a partir de una diferencia menor en energía entre el HOMO y el LUMO en el butadieno que en el etileno.

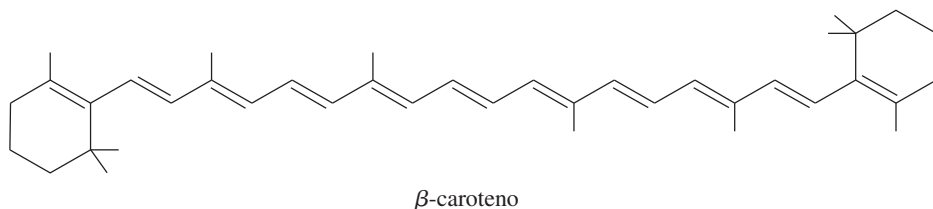
Podemos resumir los efectos de la conjugación sobre la longitud de onda de la absorción UV enunciando una regla general: *Un compuesto que contiene una cadena más larga de enlaces dobles conjugados absorbe luz a mayor longitud de onda.* El β -caroteno, el cual tiene 11 enlaces dobles conjugados en su sistema pi, absorbe a 454 nm, muy adentro de la región visible del espectro, que corresponde a la absorción de luz azul. La luz blanca a partir de la



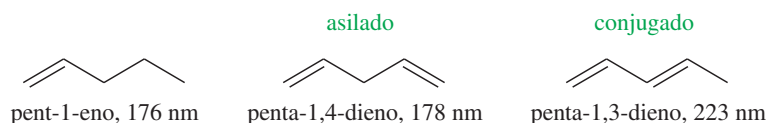
■ FIGURA 15-25

El hexa-1,3,5-trieno tiene una diferencia en energía (452 kJ/mol) entre sus HOMO y LUMO menor que el del buta-1,3-dieno (540 kJ/mol). La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ que corresponde a esta diferencia en energía absorbe a una mayor longitud de onda: 258 nm, en comparación con 217 nm para el buta-1,3-dieno.

cual se ha eliminado la luz azul aparece anaranjada. El β -caroteno es el compuesto principal responsable de dar el color anaranjado a las zanahorias. Los derivados de caroteno proveen muchos de los colores que se observan en las frutas, vegetales y hojas en otoño.



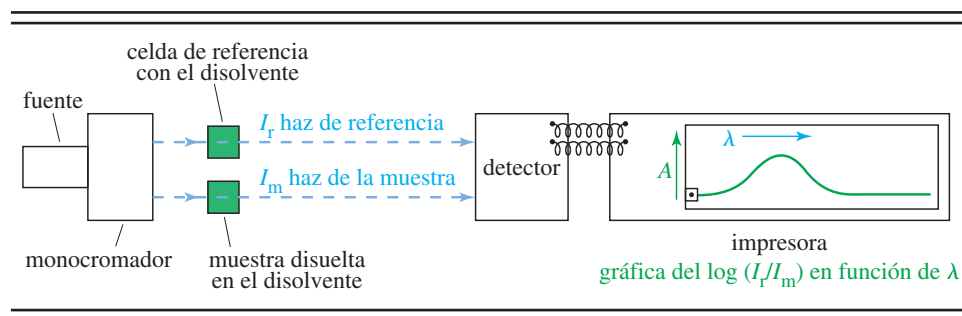
Debido a que no tienen interacción entre sí, los enlaces dobles aislados no contribuyen al desplazamiento de la absorción UV a mayores longitudes de onda. Sus reacciones y absorciones UV son como las de los alquenos sencillos. Por ejemplo, el penta-1,4-dieno absorbe a 178 nm, un valor que es común de los alquenos sencillos en vez de los dienos conjugados.



15-13C Obtención del espectro ultravioleta

Para medir el espectro ultravioleta (o UV-visible) de un compuesto, se disuelve la muestra en un disolvente (con frecuencia etanol) que no absorba sobre 200 nm. La disolución de la muestra se coloca en una celda de cuarzo, y parte del disolvente se coloca en una **celda de referencia**. Un espectrofotómetro ultravioleta opera comparando la cantidad de luz transmitida a través de la muestra (el **haz de la muestra**) con la cantidad de luz en el **haz de referencia**. El haz de referencia pasa a través de la celda de referencia para compensar cualquier absorción de luz por la celda y el disolvente.

El espectrofotómetro (figura 15-26) tiene una *fente* que emite todas las frecuencias de la luz UV (arriba de 200 nm). Esta luz pasa a través de un *monocromador*, el cual utiliza una rejilla o prisma de difracción para dispersar la luz en un espectro y seleccionar una longitud de onda. Esta luz de una sola longitud de onda se separa en dos haces, con un haz que pasa a través de la celda de la muestra y otro que pasa a través de la celda de referencia (disolvente). El detector mide de manera continua la relación de la intensidad del haz de referencia (I_r) comparada con la del haz de la muestra (I_m). Como el espectrofotómetro escanea las longitudes de onda en la región UV, una impresora dibuja una gráfica (llamada *espectro*) de la absorbancia de la muestra como una función de la longitud de onda.



Los derivados del caroteno absorben luz a diferentes longitudes de onda, dependiendo de la longitud del sistema conjugado y de la presencia de otros grupos funcionales.

■ FIGURA 15-26

Diagrama esquemático de un espectrofotómetro ultravioleta. En el espectrofotómetro ultravioleta, un monocromador selecciona una longitud de onda de luz, la cual se separa en dos haces. Un haz pasa a través de la celda de la muestra, mientras que el otro pasa a través de la celda de referencia. El detector mide la relación de los dos haces y la impresora grafica esta relación como una función de la longitud de onda.

La *absorbancia*, A , de la muestra a una longitud de onda particular está regida por la *ley de Beer*.

$$\text{Ley de Beer: } A = \log\left(\frac{I_r}{I_m}\right) = \epsilon cl$$

donde

c = concentración de la muestra en moles por litro

l = longitud de la trayectoria de la luz a través de la celda en centímetros

ϵ = **absortividad molar** (o **coeficiente de extinción molar**) de la muestra

El coeficiente de extinción molar ϵ , asociado con una longitud de onda de máxima absorbancia $\lambda_{\text{máx}}$, es muy útil para determinar las concentraciones de los fármacos. Por ejemplo, la concentración de la tetraciclina se mide a 380 nm donde el valor de la absortividad molar es de 16,200.

La absortividad molar (ϵ) es una medida de qué tan intensa es la absorción de luz de la muestra a esa longitud de onda.

Si la muestra absorbe luz a una longitud de onda particular, el haz de la muestra (I_m) es menos intenso que el haz de referencia (I_r), y la relación I_r/I_m es mayor a 1. La relación es igual a 1 cuando no hay absorción. Por lo tanto, la absorbancia (el logaritmo de la relación) es mayor a cero cuando la muestra absorbe, y es igual a cero cuando no lo hace. Un espectro UV es una gráfica de A , la absorbancia de la muestra, como una función de la longitud de onda.

Los espectros UV-visible tienden a mostrar picos y valles amplios. Los datos espectrales más característicos de una muestra son las siguientes:

1. La(s) longitud(es) de onda de la absorbancia máxima, llamada $\lambda_{\text{máx}}$.
2. El valor de la absortividad molar ϵ en cada máximo.

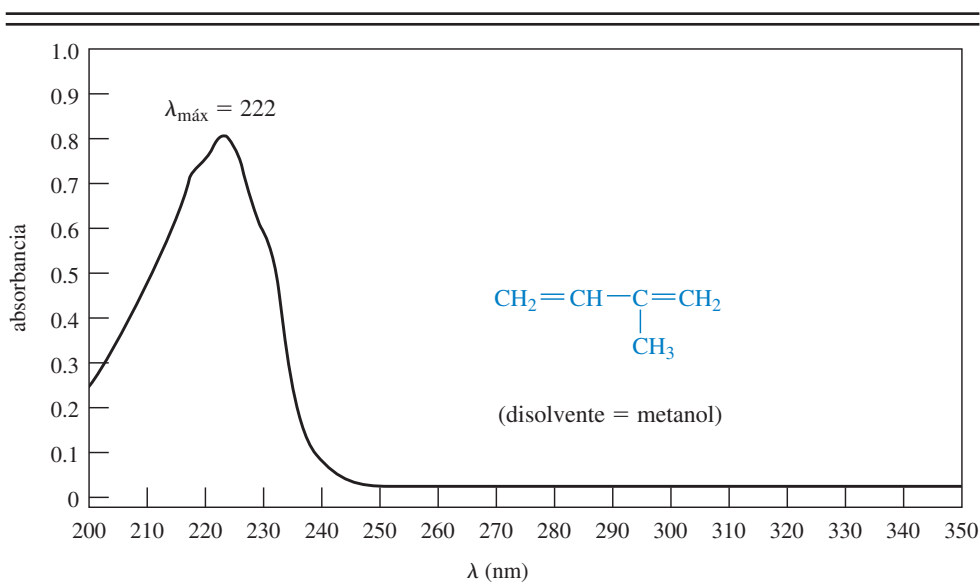
Dado que los espectros UV-visible son amplios y carentes de detalles, muy rara vez se imprimen como los espectros reales. La información espectral se da como una lista del valor o valores de $\lambda_{\text{máx}}$ junto con la absortividad molar para cada valor de $\lambda_{\text{máx}}$.

En la figura 15-27 se muestra el espectro UV del isopreno (2-metilbuta-1,3-dieno). Este espectro podría resumirse de la manera siguiente:

$$\lambda_{\text{máx}} = 222 \text{ nm} \quad \epsilon = 20,000$$

El valor de $\lambda_{\text{máx}}$ se lee de manera directa a partir del espectro, pero la absortividad molar ϵ debe calcularse a partir de la concentración de la disolución y la longitud de la trayectoria de la celda. Para una concentración de isopreno de $4 \times 10^{-5} \text{ M}$ y una celda de 1 cm, la absortividad molar se encuentra reordenando la ley de Beer ($A = \epsilon cl$).

$$\epsilon = \frac{A}{cl} = \frac{0.8}{4 \times 10^{-5}} = 20,000$$



■ FIGURA 15-27

El espectro UV del isopreno disuelto en metanol muestra

$\lambda_{\text{máx}} = 222 \text{ nm}$, $\epsilon = 20,000$.

Las absorptividades molares en el intervalo de 5000 a 30,000 son comunes para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los sistemas conjugados de polienos. Tales absorptividades molares grandes son útiles, dado que los espectros pueden obtenerse con cantidades muy pequeñas de la muestra. Por otro lado, las muestras y los disolventes para la espectroscopia UV deben ser extremadamente puros. Una impureza minúscula con una gran absorptividad molar puede oscurecer con facilidad el espectro del compuesto deseado.

PROBLEMA 15-21

Se disuelve un miligramo de un compuesto de masa molecular de 160 en 10 mL de etanol y se vierte la disolución en una celda UV de 1 cm. Se toma el espectro UV y hay una absorción a $\lambda_{\text{máx}} = 247 \text{ nm}$. La absorbancia máxima en 247 nm es de 0.50. Calcule el valor de ϵ para esta absorción.

15-13D Interpretación de los espectros UV-visibles

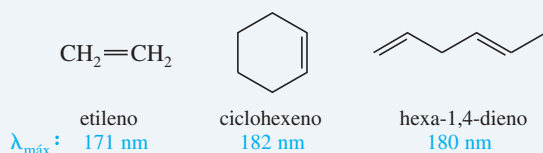
Los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ y ϵ para las moléculas conjugadas dependen de la naturaleza exacta del sistema conjugado y sus sustituyentes. R. B. Woodward y L. F. Fieser desarrollaron un conjunto amplio de correlaciones entre las estructuras moleculares y los máximos de absorción, llamado **reglas de Woodward-Fieser**. En el apéndice 3 se resumen estas reglas. Sin embargo, para la mayoría de los propósitos podemos utilizar algunas generalizaciones sencillas para calcular valores aproximados de $\lambda_{\text{máx}}$ para tipos de sistemas comunes. La tabla 15-2 proporciona los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para varios tipos de alquenos aislados, dienos conjugados, trienos conjugados y un tetraeno conjugado.

Los ejemplos en la tabla 15-2 muestran que la adición de otro enlace doble conjugado a un sistema conjugado tiene un gran efecto sobre $\lambda_{\text{máx}}$. Al ir del etileno (171 nm) al buta-1,3-dieno (217 nm) al hexa-1,3,5-trieno (258 nm) al octa-1,3,5,7-tetraeno (290 nm), los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ aumentan aproximadamente de 30 a 40 nm para cada enlace doble que extiende el sistema conjugado. Los grupos alquilo aumentan el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ 5 nm por grupo alquilo. Por ejemplo, el 2,4-dimetilpenta-1,3-dieno tiene el mismo sistema conjugado que el buta-1,3-dieno, pero con tres grupos alquilo adicionales (encerrados en un círculo en la siguiente figura). Su máximo de absorción está en 232 nm, una longitud de onda 15 nm mayor que $\lambda_{\text{máx}}$ para el buta-1,3-dieno (217 nm).

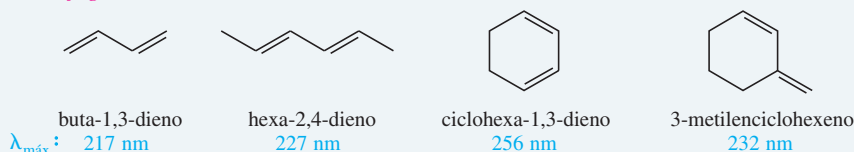
TABLA 15-2

Máximos de absorción ultravioleta de algunas moléculas representativas

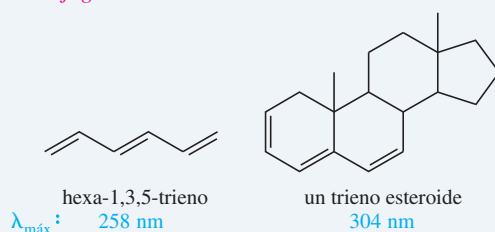
Aislado



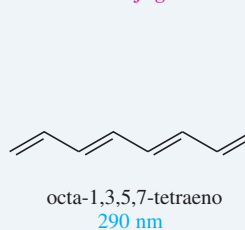
Dienos conjugados



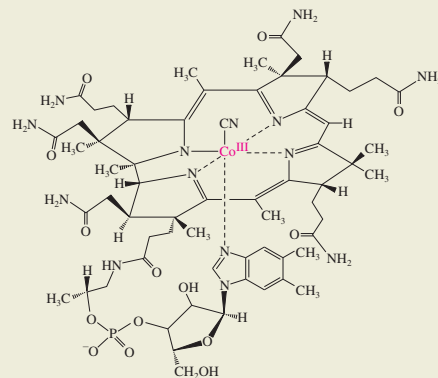
Trienos conjugados



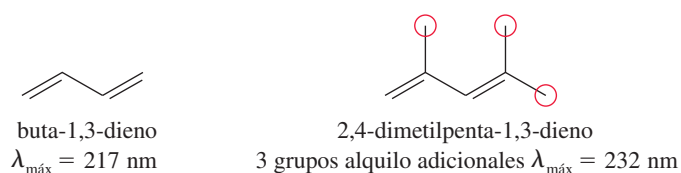
Tetraeno conjugado



En su síntesis de la vitamina B₁₂, Woodward y Eschenmoser aplicaron la excelente sensibilidad de la espectroscopia UV para seguir sus reacciones. Utilizando el UV, fueron capaces de detectar los cambios estructurales en cantidades de microgramos de sus intermediarios sintéticos.



vitamina B₁₂

*Diferencia estructural*

C=C conjugado adicional
sustituyente alquilo adicional

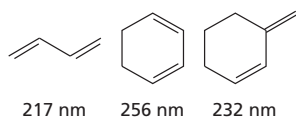
Efecto sobre $\lambda_{\text{máx}}$

30–40 nm mayor
aproximadamente 5 nm mayor

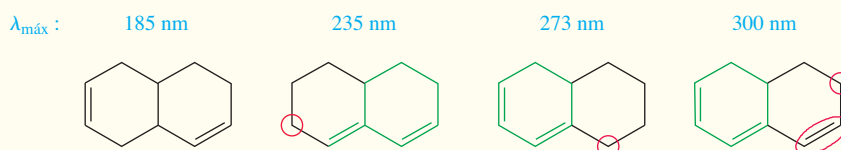
Consejo *para resolver problemas*

Algunas buenas reglas prácticas:
Un C=C conjugado adicional
aumenta $\lambda_{\text{máx}}$ alrededor de
30 a 40 nm; un grupo alquilo
adicional la aumenta 5 nm.

Valores base útiles:

**PROBLEMA RESUELTO 15-3**

Clasifique los siguientes dienos en orden creciente de sus valores de $\lambda_{\text{máx}}$. (Sus máximos de absorción reales son de 185 nm, 235 nm, 273 nm y 300 nm).

SOLUCIÓN

Estos compuestos son un dieno aislado, dos dienos conjugados y un trieno conjugado. El dieno aislado tendrá el valor más bajo de $\lambda_{\text{máx}}$ (185 nm), cercano al del ciclohexeno (182 nm).

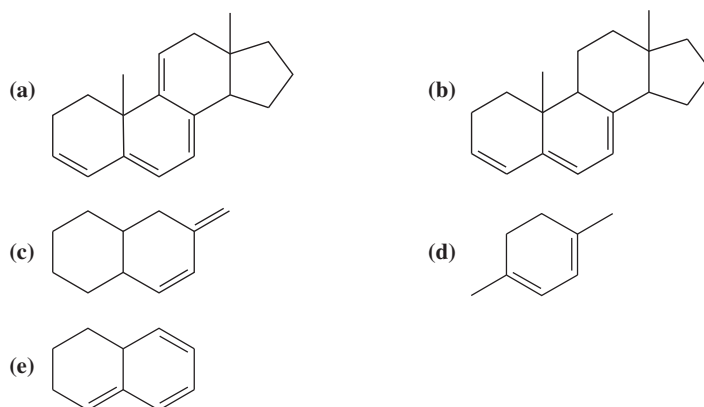
El segundo compuesto parece un 3-metilciclohexeno (232 nm) con un sustituyente alquilo adicional (encerrado en un círculo). Su máximo de absorción debe ser de alrededor de $(232 + 5) \text{ nm}$, y 235 nm debe ser el valor correcto.

El tercer compuesto parece un ciclohexa-1,3-dieno (256 nm), pero con un sustituyente alquilo adicional (encerrado en un círculo) que incrementa el valor de $\lambda_{\text{máx}}$, por lo que 273 debe ser el valor correcto.

El cuarto compuesto parece un ciclohexa-1,3-dieno (256 nm), pero con un enlace doble conjugado adicional (encerrado en un círculo) y otro grupo alquilo (encerrado en un círculo). Se predice un valor de $\lambda_{\text{máx}}$ de alrededor de 35 nm más alto que el del ciclohexa-1,3-dieno, por lo que 300 nm debe ser el valor correcto.

PROBLEMA 15-22

Utilizando los ejemplos en la tabla 15-2 para guiarse, relacione cinco de los siguientes máximos de absorción UV ($\lambda_{\text{máx}}$) con los compuestos correspondientes: (1) 232 nm; (2) 256 nm; (3) 273 nm; (4) 292 nm; (5) 313 nm; (6) 353 nm.



absortividad molar, ϵ (coeficiente de extinción molar) Medida de la intensidad en que un compuesto absorbe luz a una longitud de onda particular. Está definida por la *ley de Beer*,

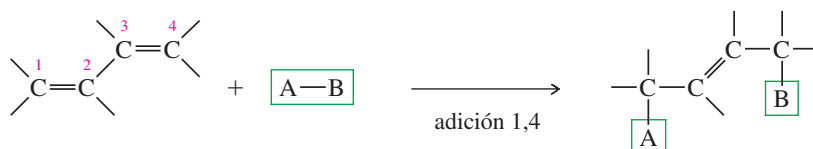
$$A = \log\left(\frac{I_r}{I_m}\right) = \epsilon cl$$

donde A es la absorbancia, I_r y I_m son las cantidades de la luz que pasa a través de los haces de referencia y de la muestra, c es la concentración de la muestra en moles por litro y l es la longitud de la trayectoria de la luz a través de la celda. (p. 698)

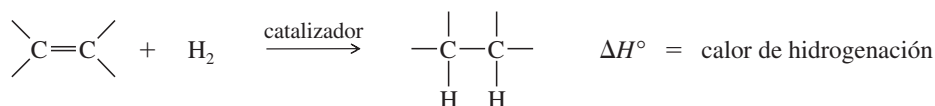
adición 1,2 Una adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos adyacentes. (p. 673)



adición 1,4 Una adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos que tienen una relación 1,4. (p. 673)



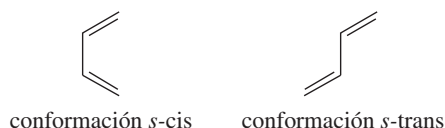
calor de hidrogenación Entalpía de reacción que acompaña la adición de hidrógeno a un mol de un compuesto insaturado. (p. 665)



cicloadición Reacción de dos alquenos o polienos para formar un producto cíclico. Las cicloadiciones con frecuencia se llevan a cabo a través de una interacción concertada de los electrones pi en dos moléculas insaturadas. (p. 691)

conformación s-cis Conformación parecida a la *cis* en un enlace sencillo de un dieno o polieno conjugado. (p. 670)

conformación s-trans Conformación parecida a la *trans* en un enlace sencillo de un dieno o polieno conjugado. (p. 670)



conservación de la simetría orbital Teoría de las reacciones pericíclicas que afirma que los OM de los reactivos deben fluir sin complicaciones hacia los OM de los productos sin ningún cambio drástico en la simetría. Es decir, deben existir interacciones de enlace que ayuden a estabilizar el estado de transición. (p. 691)

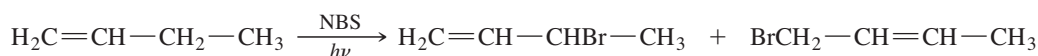
control cinético Distribución del producto que se rige por la rapidez con la que se forman varios productos. (p. 675)

producto cinético: producto que se forma más rápido; el producto principal bajo control cinético.

control termodinámico (control de equilibrio) La distribución de los productos se rige por las estabildades de los productos. El control termodinámico opera cuando se permite que la mezcla de reacción alcance el equilibrio. (p. 675)

producto termodinámico: producto más estable; el producto principal bajo el control termodinámico.

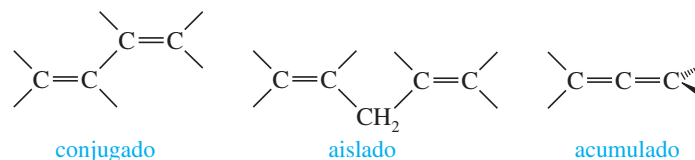
desplazamiento alílico Isomerización de un enlace doble que ocurre a través de la deslocalización de un intermediario alílico. (p. 677)



producto del desplazamiento alílico

energía de resonancia Estabilización extra provista por la deslocalización, en comparación con una estructura localizada. Para los dienos y polienos, la energía de resonancia es la estabilidad extra de los sistemas conjugados en comparación con la energía de un compuesto con un número equivalente de enlaces dobles aislados. (p. 667)

enlaces dobles conjugados Enlaces dobles que se alternan con enlaces sencillos, con interacción por el traslape de los orbitales p en los enlaces π . (p. 665)



aleno (cumuleno): compuesto que contiene enlaces dobles carbono-carbono acumulados.

enlaces dobles acumulados: enlaces dobles sucesivos sin intervención de enlaces sencillos.

enlaces dobles aislados: enlaces dobles separados por dos o más enlaces sencillos. Los enlaces dobles aislados reaccionan de manera independiente, como lo hacen en un alqueno sencillo.

espectroscopia UV-visible La medición de la absorción de luz ultravioleta y visible como una función de la longitud de onda. La luz ultravioleta consiste en longitudes de onda que van de 100 a 400 nm. La luz visible es de aproximadamente 400 nm (violeta) a 750 nm (roja). (p. 694)

grupo alilo Nombre común para el grupo prop-2-enilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (p.671)

haz de referencia Segundo haz en el espectrofotómetro que pasa a través de una **celda de referencia** que sólo contiene el disolvente. El **haz de la muestra** se compara con este haz para compensar cualquier absorción por la celda o el disolvente. (p. 697)

HOMO Acrónimo para **orbital molecular de mayor energía ocupado**. En un estado fotoquímico excitado, este orbital se representa como HOMO*. (p. 691)

LUMO Acrónimo para el **orbital molecular de menor energía desocupado**. (p. 691)

nodo Región de un orbital molecular con densidad electrónica cero. (p. 669)

orbital deslocalizado Orbital molecular que resulta a partir de la combinación de tres o más orbitales atómicos. Cuando se llena, estos orbitales dispersan la densidad electrónica sobre todos los átomos involucrados. (p. 668)

orbitales moleculares (OM) Orbitales que incluyen más de un átomo en una molécula. Los orbitales moleculares pueden ser de enlace, de antienlace o de no enlace. (p. 667)

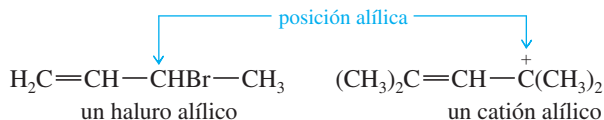
orbitales moleculares de antienlace: OM que son de mayor energía que los orbitales atómicos aislados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales tienden a separar los átomos.

orbitales moleculares de enlace: OM que son de menor energía que los orbitales atómicos aislados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales sirven para mantener los átomos juntos.

orbitales moleculares de no enlace: OM con la misma energía que los orbitales atómicos aislados a partir de los cuales se forman. Los electrones en estos orbitales no tienen efecto sobre el enlace entre los átomos. (p. 680)

permitida por simetría Los OM de los reactivos pueden fluir hacia los OM de los productos en un paso concertado de acuerdo con las reglas de la conservación de la simetría orbital. En una cicloadición permitida por simetría, hay un traslape constructivo (fase + con fase +, fase - con fase -) entre el HOMO de una molécula y el LUMO de la otra. (p. 692)

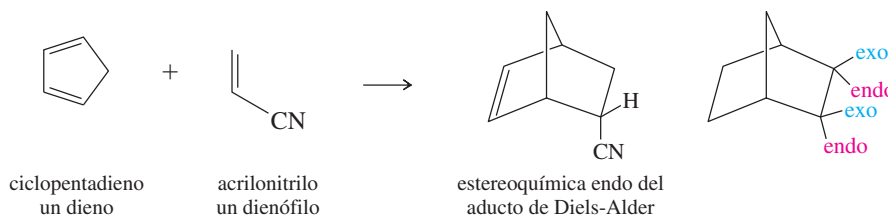
posición alílica Átomo de carbono siguiente a un enlace doble carbono-carbono. El término se utiliza en la nomenclatura de compuestos, como un **haluro alílico**, o para referirse a intermediarios reactivos, como un **catión alílico**, un **radical alílico** o un **anión alílico**. (p. 671)



prohibida por simetría Los OM de los reactivos son de simetrías incorrectas para que fluyan a los de los productos en un paso concertado. (p. 692)

reacción concertada Reacción en la que la formación y ruptura de enlaces se llevan a cabo en un solo paso. Las reacciones E2, SN2 y de Diels-Alder son ejemplos de reacciones concertadas. (p. 682)

reacción de Diels-Alder Síntesis de anillos con seis miembros por medio de una **cicloadición [4 + 2]**. Esta notación significa que cuatro electrones π en una molécula interactúan con dos electrones π en la otra molécula para formar un nuevo anillo. (p. 682)



dienófilo: componente con dos electrones pi que reaccionan con un dieno en la reacción de Diels-Alder.

regla endo: preferencia estereoquímica para los sustituyentes pobres en densidad electrónica en el dienófilo de asumir **posiciones endo** en un producto bicíclico de Diels-Alder. (p. 686)

traslape secundario: traslape de los orbitales p del grupo atractor de densidad electrónica del dienófilo con los de uno de los átomos centrales (C2 o C3) del dieno. Este traslape ayuda a estabilizar el estado de transición. Con dienos cíclicos, favorece los productos endo. (p. 686)

reacción pericíclica Reacción que involucra la reorganización concertada de electrones dentro de un ciclo cerrado de orbitales interactivos. Las cicloadiciones son una clase de reacciones pericíclicas. (p. 691)

reglas de Woodward-Fieser Conjunto de reglas que correlacionan los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ en el espectro UV-visible con las estructuras de los sistemas conjugados (p. 699 y apéndice 3)

reglas de Woodward-Hoffmann Conjunto de reglas de simetría que predicen si una reacción pericíclica particular está permitida o prohibida por simetría. (p. 691)

traslape constructivo Traslape de los orbitales que contribuye al enlace. Traslape de lóbulos con fases similares (fase + con fase + o fase - con fase -) por lo regular es un traslape constructivo. (p. 668)

traslape destructivo Traslape de los orbitales que contribuye al antienlace. El traslape de lóbulos con fases opuestas (fase + con fase -) por lo general es un traslape destructivo. (p. 668)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 15

1. Mostrar cómo se construyen los orbitales moleculares del etileno, butadieno y del sistema alílico. Mostrar las configuraciones electrónicas del etileno, butadieno y el catión, radical y anión alilo.
2. Reconocer las reacciones que se favorecen mediante la estabilización por resonancia de los intermediarios, como las reacciones de radicales libres y las reacciones catiónicas. Desarrollar mecanismos para explicar el aumento en la rapidez y los productos observados, y dibujar las formas de resonancia de los intermediarios estabilizados.
3. Predecir los productos de las reacciones de Diels-Alder, incluyendo la orientación de la cicloadición con reactivos no simétricos y la estereoquímica de los productos.
4. Predecir cuáles cicloadiciones serán permitidas de manera térmica y cuáles serán permitidas de manera fotoquímica comparando los orbitales moleculares de los reactivos.
5. Utilizar los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ a partir de los espectros UV-visibles para calcular la longitud de los sistemas conjugados, y comparar compuestos con estructuras similares.

Problemas de estudio

15-23 Defina de manera breve cada término y dé un ejemplo.

- | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| (a) $\lambda_{\text{máx}}$ | (b) absortividad molar | (c) alcohol alílico |
| (d) producto endo | (e) enlaces dobles conjugados | (f) enlaces dobles acumulados |
| (g) enlaces dobles aislados | (h) orbital molecular de enlace | (i) OM de no enlace |
| (j) OM de antienlace | (k) radical alílico | (l) conformación <i>s-cis</i> |
| (m) adición 1,2 | (n) adición 1,4 | (o) cicloadición |
| (p) control cinético de una reacción | (q) reacción de Diels-Alder | (r) control termodinámico |
| (s) dienófilo | (t) reacción concertada | (u) HOMO, HOMO* y LUMO |
| (v) reacción prohibida por simetría | (w) aleno sustituido | (x) reacción permitida por simetría |

15-24 Clasifique los siguientes dienos y polienos como aislados, conjugados, acumulados o alguna combinación de estas clasificaciones.

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| (a) cicloocta-1,4-dieno | (b) cicloocta-1,3-dieno | (c) ciclodeca-1,2-dieno |
| (d) cicloocta-1,3,5,7-tetraeno | (e) ciclohexa-1,3,5-trieno (benceno) | (f) penta-1,2,4-trieno |

CAPÍTULO 15 | Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopia ultravioleta

15-25

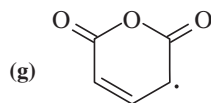
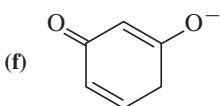
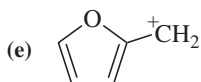
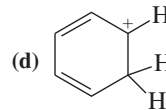
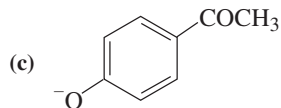
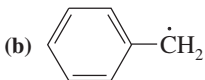
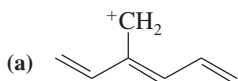
- (a) bromuro de alilo + bromuro de ciclohexil magnesio
- (c) 2-metilpropeno + NBS, luz
- (e) buta-1,3-dieno + agua de bromo
- (g) 1-(bromometil)-2-metilciclopenteno, calentado en m
- (h) ciclopentadieno + acrilato de metilo, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}$

(i) ciclohexa-1,3-dieno + $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$

15-26

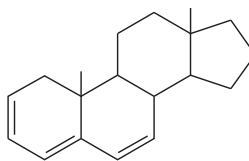
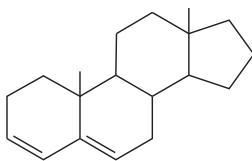
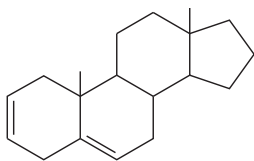
- (a) 5-metilhex-1-eno (b) 2,5,5-trimetilhept-2-eno (c) 1-ciclopentilpent-2-eno

15-27



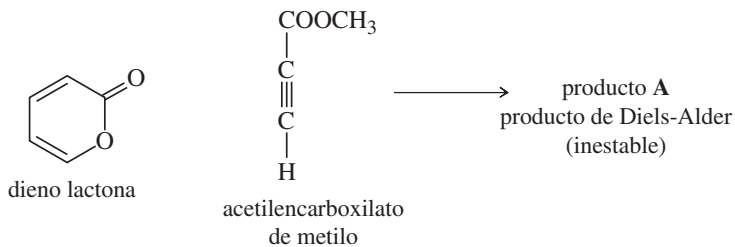
15-28

- (a) Calcule el valor de la absorptividad molar en 235 nm.
(b) ¿Cuál de los siguientes compuestos podría dar este espectro?



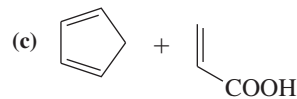
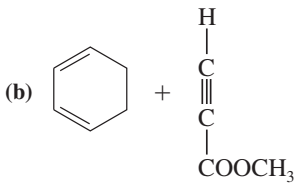
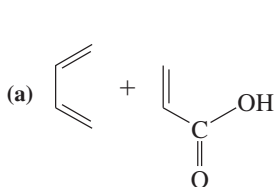
15-29

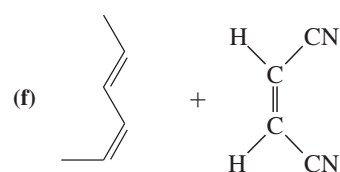
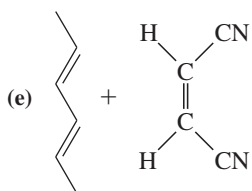
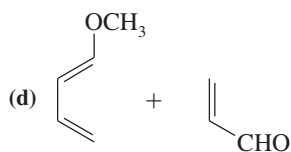
- (a) ¿Qué producto esperaría que se forme cuando este dieno reacciona con acetilencarboxilato de metilo, un dienófilo fuerte?



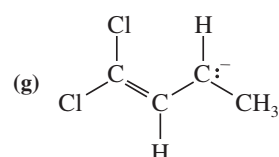
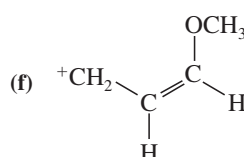
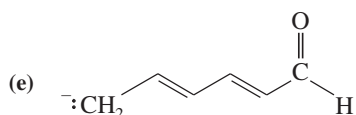
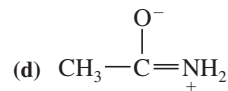
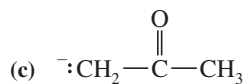
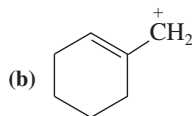
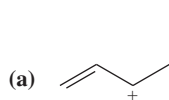
- (b) El producto **A** de Diels-Alder no es muy estable. Al calentarse un poco, reacciona para producir CO_2 gaseoso y benzoato de metilo (PhCOOCH_3), un producto muy estable. Explique cómo se lleva a cabo esta descarboxilación intensamente exotérmica. (Pista: bajo las condiciones correctas, la reacción de Diels-Alder puede ser reversible).

15-30





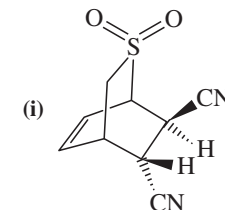
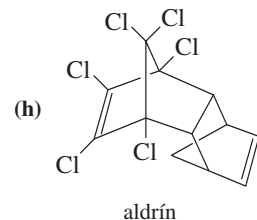
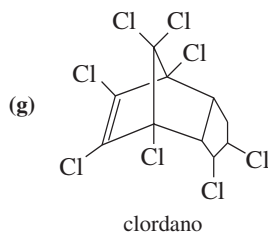
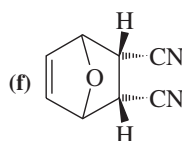
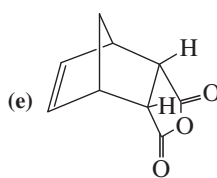
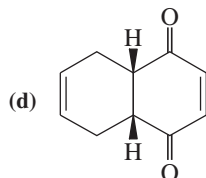
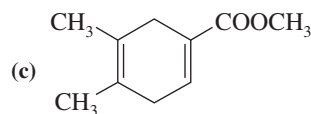
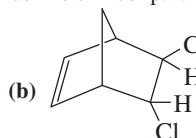
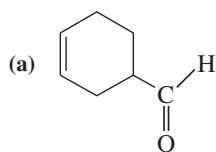
- 15-31** Para cada estructura,
1. Dibuje todas las formas de resonancia importantes.
 2. Prediga cuál forma de resonancia será el contribuidor principal.



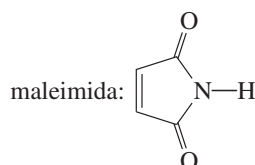
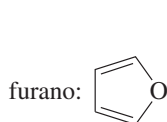
- 15-32** Un estudiante de posgrado siguió un procedimiento para preparar 3-propilciclohexa-1,4-dieno. Durante la realización del procedimiento, su asesor de investigación lo llamó a su oficina. Cuando el estudiante regresó a su lugar de trabajo, el producto se había calentado a una temperatura mayor que la recomendada. Aisló el producto, el cual dio el estiramiento de $\text{C}=\text{H}$ apropiado en el IR, pero el estiramiento de $\text{C}=\text{C}$ aparecía aproximadamente de 1630 cm^{-1} , distinto al valor ya establecido de 1650 cm^{-1} para el producto deseado. El espectro de masas mostraba la masa molecular correcta, pero el pico base estaba a M-29 en vez de a M-43 como se esperaba.

- (a) ¿Debe recalibrar el IR o debe repetir el experimento, observando la temperatura con más cuidado? ¿Qué sugiere la absorción en 1630 cm^{-1} ?
- (b) Dibuje la estructura del producto deseado y proponga una estructura para el producto actual.
- (c) Muestre por qué esperaba el pico base MS de M-43 y muestre cómo su estructura propuesta daría un pico intenso en M-29.

- 15-33** Muestre cómo podría utilizarse la reacción de Diels-Alder para sintetizar los siguientes compuestos.



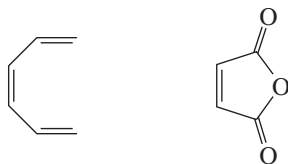
- 15-34** El furano y la maleimida experimentan una reacción de Diels-Alder a 25°C para formar el isómero endo del producto. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo a 90°C , el producto principal es el isómero exo. El estudio posterior muestra que el isómero endo del producto se isomeriza al isómero exo a 90°C .



- (a) Dibuje e identifique los isómeros endo y exo del aducto de Diels-Alder del furano y la maleimida.
 (b) ¿Cuál isómero del producto esperaría para esta reacción? Explique por qué este isómero es por lo regular favorecido.
 (c) Examine su respuesta en el inciso (b) y determine si esta respuesta aplica a una reacción que se controla de manera cinética o a la que se controla de manera termodinámica, o a ambas.
 (d) Explique por qué predomina el isómero endo cuando la reacción se lleva a cabo a 25 °C y por qué predomina el isómero exo a 90 °C.

*15-35

- (a) Dibuje los orbitales moleculares pi del hexa-1,3,5-trieno (figura 15-25).
 (b) Muestre la configuración electrónica del estado basal del hexa-1,3,5-trieno.
 (c) Muestre qué producto resultaría a partir de la cicloadición [6 + 2] del hexa-1,3,5-trieno con anhídrido maleico.



hexa-1,3,5-trieno anhídrido maleico

- (d) Muestre que la ciclación [6 + 2] del hexa-1,3,5-trieno con el anhídrido maleico está prohibida de manera térmica pero permitida de manera fotoquímica.

- (e) Muestre el producto de Diels-Alder que realmente podría resultar de calentar el hexa-1,3,5-trieno con anhídrido maleico.

*15-36

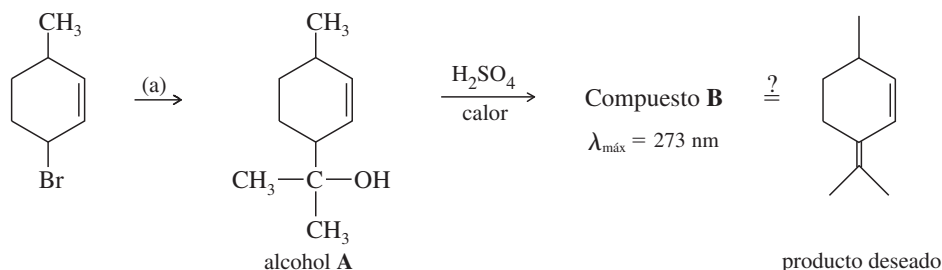
El radical pentadienilo, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\cdot$, tiene un electrón deslocalizado sin aparear sobre los tres átomos de carbono.

- (a) Utilice formas de resonancia para mostrar cuáles tres átomos de carbono tiene el electrón sin aparear.
 (b) ¿Cuántos OM existen en el dibujo del orbital molecular del radical pentadienilo?
 (c) ¿Cuántos nodos existen en el OM de menor energía del sistema pentadienilo? ¿Cuántos en el OM de mayor energía?
 (d) Dibuje los OM del sistema pentadienilo en orden ascendente de energía.
 (e) Muestre cuántos electrones existen en cada OM para el radical pentadienilo (estado basal).
 (f) Muestre cómo el dibujo del orbital molecular concuerda con las formas de resonancia que muestran la deslocalización del electrón sin aparear sobre tres átomos de carbono.
 (g) Elimine el electrón de mayor energía del radical pentadienilo para formar el catión pentadienilo. ¿Cuáles átomos de carbono comparten la carga positiva? ¿Este dibujo concuerda con los dibujos de las formas de resonancia?
 (h) Adicione un electrón al radical pentadienilo para formar el anión pentadienilo. ¿Cuáles átomos de carbono comparten la carga negativa? ¿Este dibujo concuerda con los dibujos de las formas de resonancia?

*15-37

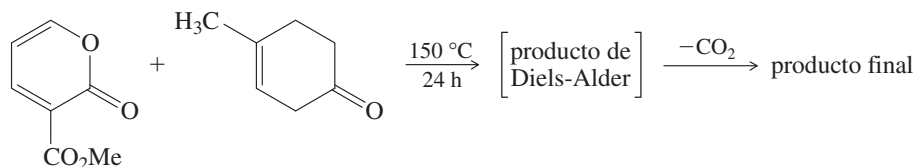
Una estudiante estaba investigando la síntesis del terpeno y deseaba preparar el compuesto mostrado aquí. Primero convirtió el 3-bromo-6-metilciclohexeno al alcohol **A**. Calentó el alcohol **A** con ácido sulfúrico y purificó uno de los componentes (compuesto **B**) de la mezcla resultante. El compuesto **B** tiene la fórmula molecular correcta para el producto deseado.

- (a) Sugiera cómo podría convertirse el 3-bromo-6-metilciclohexeno al alcohol **A**.
 (b) El espectro UV del compuesto **B** muestra una $\lambda_{\text{máx}}$ en 273 nm. ¿El compuesto **B** es el producto correcto? Si no lo es, sugiera una estructura para el compuesto **B** consistente con esta información del UV.
 (c) Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol **A** al compuesto **B**.

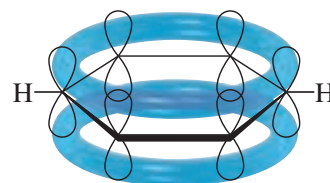


*15-38

Parte de una síntesis por E. J. Corey y David Watt (Universidad de Harvard) involucra la cicloadición de Diels-Alder de las siguientes sustancias: pirona y ciclohexenona. La reacción inicial forma el producto endo, el cual pierde bióxido de carbono en una reacción retro-Diels-Alder para generar un dieno con una estereoquímica y funcionalidad predecibles. La espectroscopia IR y UV del producto final muestra que contiene un dieno conjugado con un éster y una cetona no conjugada. Determine las estructuras del intermediario y el producto final, con particular atención en su estereoquímica.



16

COMPUESTOS
AROMÁTICOS

16-1

Introducción:
el descubrimiento
del benceno

En 1825, Michael Faraday aisló un compuesto puro, con punto de ebullición de 80 °C, de la mezcla oleosa que se condensaba del gas de alumbrado, el combustible de las lámparas de gas. El análisis elemental mostró una relación de hidrógeno a carbono demasiado pequeña, de 1:1, que corresponde a la fórmula empírica CH. Faraday nombró al nuevo compuesto como “bicarburo de hidrógeno”. Eilhard Mitscherlich sintetizó el mismo compuesto en 1834, calentando ácido benzoico aislado de la benzoína, en presencia de cal. Como Faraday, Mitscherlich encontró que su fórmula empírica es CH. También usó una medición de densidad de vapor, y determinó una masa molecular aproximada de 78, que corresponde a la fórmula molecular C_6H_6 . En vista de que el nuevo compuesto se derivaba de la benzoína lo llamó bencina, y ahora se llama *benceno*.

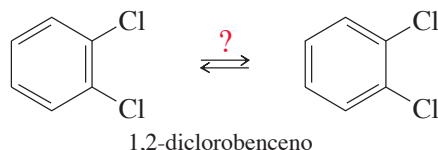
Muchos otros compuestos que se descubrieron en el siglo XIX parecían estar relacionados con el benceno. También tenían bajas relaciones de hidrógeno a carbono y aromas agradables; se podían convertir en benceno o compuestos relacionados. A este grupo de compuestos se le llamó **aromáticos**, por sus olores agradables. A otros compuestos orgánicos que no tienen estas propiedades se les llamó **alifáticos**, que significa “como grasa.” A medida que se investigaba la estabilidad excepcional de los compuestos aromáticos, el término *aromático* se empezó a aplicar a compuestos con esa estabilidad, independientemente de sus olores.

16-2

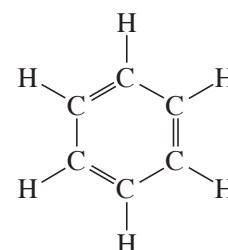
Estructura y
propiedades
del benceno

La estructura de Kekulé En 1866, Friedrich Kekulé propuso una estructura cíclica para el benceno, con tres enlaces dobles. Considerando que en aquella época (1859) se habían propuesto los enlaces múltiples, la estructura cíclica con enlaces sencillos y dobles alternados se consideró algo extravagante.

Sin embargo, la **estructura de Kekulé** tiene sus limitaciones. Por ejemplo, indica que hay dos 1,2-diclorobencenos, pero sólo se conoce la existencia de uno. Kekulé sugirió (en forma incorrecta) que un rápido equilibrio interconvierte a los dos isómeros del 1,2-diclorobenceno.



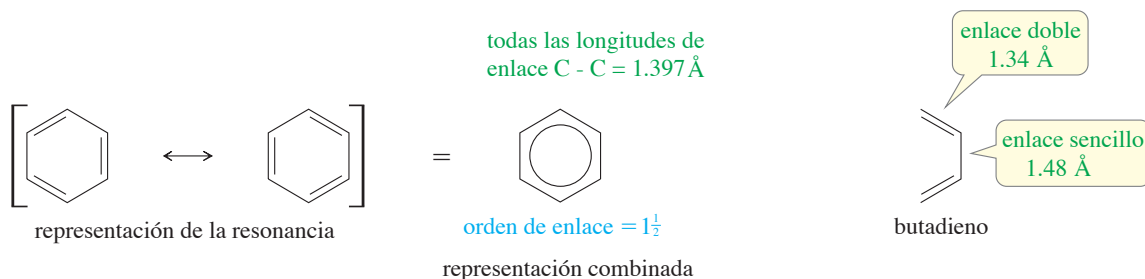
La representación de la resonancia La imagen de resonancia del benceno es una extensión natural de la hipótesis de Kekulé. En la estructura de Kekulé, los enlaces sencillos C—C serían más largos que los enlaces dobles. Con métodos espectroscópicos se ha demostrado que



Estructura de Kekulé
para el benceno

el anillo de benceno es plano, y que todos los enlaces tienen la misma longitud, 1.397 Å. Ya que el anillo es plano y los núcleos de carbono están a distancias iguales, las dos estructuras de Kekulé sólo deben diferir en las posiciones de los electrones pi.

En realidad, el benceno es un híbrido de resonancia de las dos estructuras de Kekulé. Esta representación implica que los electrones pi están deslocalizados, con un orden de enlace de $1\frac{1}{2}$ entre los átomos de carbono adyacentes. Las longitudes de enlace carbono-carbono en el benceno son menores que las de los enlaces sencillos típicos, pero mayores que las de los enlaces dobles típicos.



Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829–1896), retratado en un timbre postal belga.

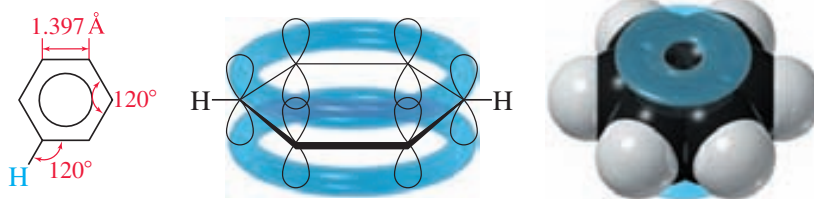
La imagen en la que se representa la deslocalización por resonancia explica la mayor parte de las propiedades estructurales del benceno y sus derivados: los compuestos aromáticos *benzenoides*. Como los enlaces pi están deslocalizados sobre el anillo, con frecuencia se inscribe un círculo en el hexágono, en vez de trazar tres enlaces dobles localizados. Esta representación nos ayuda a recordar que no hay enlaces sencillos o dobles localizados, y evita el tratar de dibujar isómeros supuestamente diferentes que sólo difieren en la posición de los enlaces dobles en el anillo. Sin embargo, con frecuencia se usan estructuras de Kekulé para representar mecanismos de reacción en los que se muestra el movimiento de pares individuales de electrones.

PROBLEMA 16-1

Escriba estructuras de Lewis para las representaciones de Kekulé del benceno. Indique todos los electrones de valencia.

Si usamos esta representación de la resonancia, podemos considerar una representación más realista del benceno (figura 16-1). El benceno es un anillo de seis átomos de carbono con hibridación sp^2 , cada uno unido a un átomo de hidrógeno. Todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud y todos los ángulos de enlace son exactamente 120° . Cada átomo de carbono sp^2 tiene un orbital p que no está hibridado y que es perpendicular al plano del anillo, y seis electrones ocupan este círculo de orbitales p .

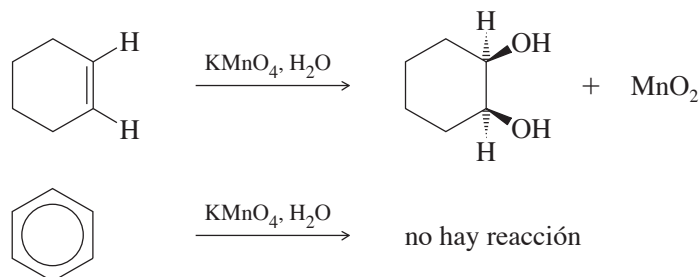
En este punto, podemos definir a un **compuesto aromático** como un compuesto cíclico que contiene cierta cantidad de enlaces dobles conjugados y que tiene una energía de resonancia demasiado grande. Tomando al benceno como ejemplo, consideremos la forma en que difieren los compuestos aromáticos y los compuestos alifáticos. A continuación se describirá por qué una estructura aromática da estabilidad adicional, y la forma en que podemos predecir la aromaticidad en algunos compuestos interesantes y excepcionales.



■ FIGURA 16-1

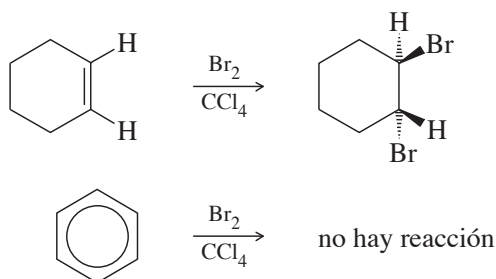
El benceno es un anillo plano con átomos de carbono con hibridación sp^2 y que dispone de orbitales atómicos p no hibridados alineados todos, y traslapados. El anillo de los orbitales p contiene seis electrones. Todas las longitudes de enlace carbono-carbono son 1.397 Å y todos los ángulos de enlace son exactamente 120° .

Reacciones excepcionales del benceno En realidad, el benceno es mucho más estable de lo que cabe esperar de acuerdo con la imagen sencilla de deslocalización por resonancia. Tanto la estructura de Kekulé como la que muestra la deslocalización por resonancia indican que el benceno es un trieno conjugado cíclico. Se podría esperar que el benceno tuviera las reacciones típicas de los polienos. De hecho, sus reacciones son bastante extrañas. Por ejemplo, un alqueno decolora una disolución de permanganato de potasio al reaccionar y formar un glicol (sección 8-14). El color púrpura del permanganato desaparece y se forma un precipitado de dióxido de manganeso. Sin embargo, cuando se agrega permanganato al benceno, no hay reacción.

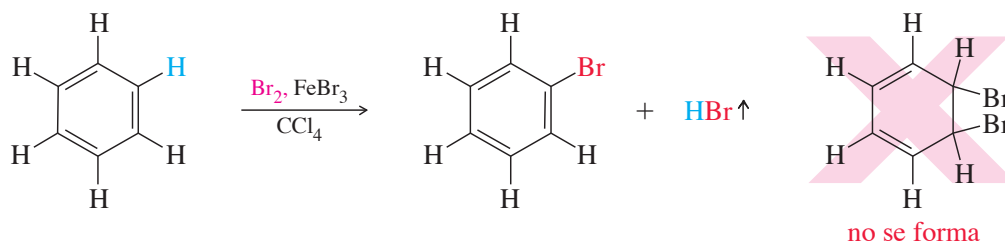


La exposición continua al benceno puede causar leucemia, la cual se caracteriza por una disminución en la cantidad de glóbulos rojos en la sangre, y un aumento en los glóbulos blancos defectuosos. Los metabolitos del benceno pueden reaccionar con las proteínas y el ADN en la médula ósea, alterando la producción de glóbulos rojos y blancos.

La mayor parte de los alquenos decoloran disoluciones de bromo en tetracloruro de carbono (sección 8-10). El color rojo del bromo desaparece cuando se adiciona al enlace doble. Cuando se agrega bromo al benceno no hay reacción, y permanece el color rojo.



La adición de un catalizador, como el bromuro férrico a la mezcla de bromo y benceno hace que el color del bromo desaparezca lentamente. Se desprende HBr gaseoso, como un subproducto, pero la *adición* esperada del Br_2 no se efectúa. En su lugar, el producto orgánico se produce por la *sustitución* de un átomo de hidrógeno por uno de bromo, y los tres enlaces dobles se conservan.

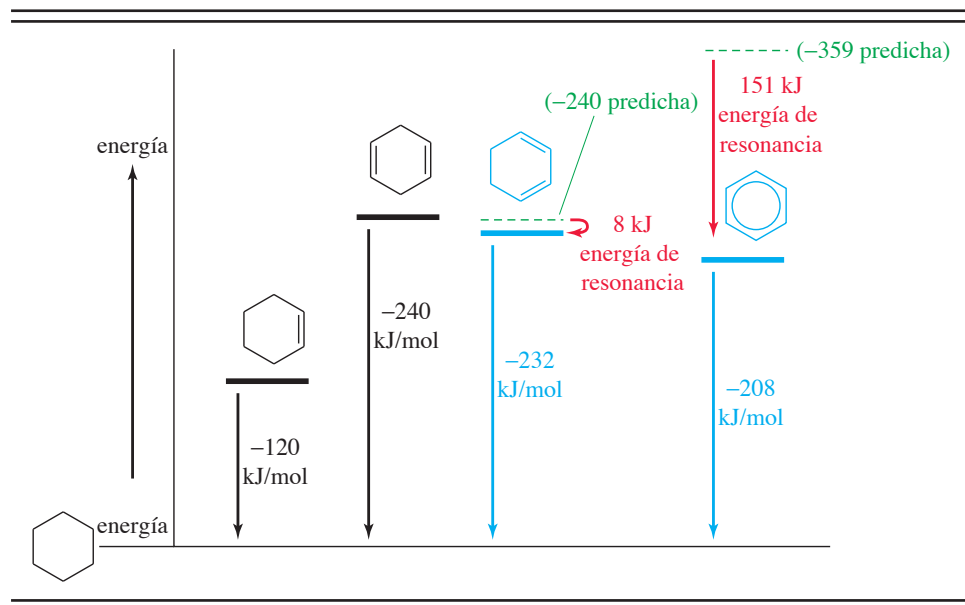


La estabilidad excepcional del benceno La resistencia del benceno a experimentar las reacciones típicas de los alquenos parece indicar que debe tener gran estabilidad. Al comparar los calores molares de hidrogenación podemos tener una idea cuantitativa de su estabilidad. El benceno, el ciclohexeno y los ciclohexadieno se hidrogenan y forman ciclohexano. La figura 16-2 muestra cómo se usan los calores de hidrogenación determinados experimentalmente para calcular las **energías de resonancia** del 1,3-ciclohexadieno y del benceno, con base en el siguiente razonamiento:

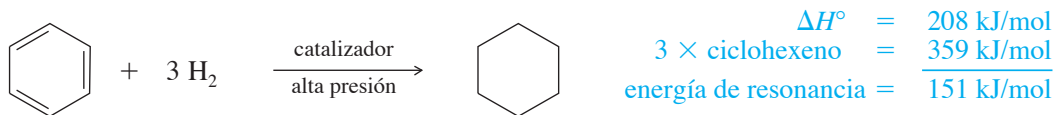
1. La hidrogenación del ciclohexeno es exotérmica, por 120 kJ/mol (28.6 kcal/mol).
2. La hidrogenación del 1,4-ciclohexadieno es exotérmica, por 240 kJ/mol (57.4 kcal/mol), casi el doble del calor de hidrogenación del ciclohexeno. La energía de resonancia de los enlaces dobles aislados en el 1,4-ciclohexadieno es casi cero.

■ FIGURA 16-2

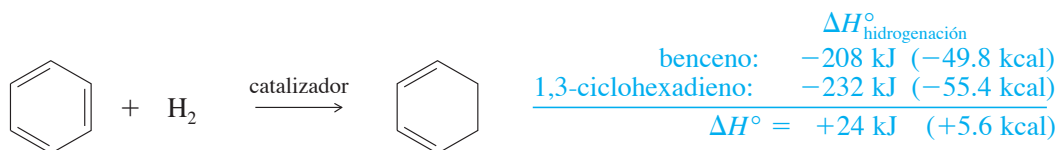
Calores molares de hidrogenación y energías relativas del ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, 1,3-ciclohexadieno y del benceno. Las líneas punteadas representan las energías que se calcularían si cada enlace doble tuviera la misma energía que el enlace doble del ciclohexeno.



- La hidrogenación del 1,3-ciclohexadieno es exotérmica, por 232 kJ/mol (55.4 kcal/mol), unos 8 kJ (1.8 kcal) menor que el doble del valor del ciclohexeno. Una energía de resonancia de 8 kJ (1.8 kcal) es típica de un dieno conjugado.
- La hidrogenación del benceno requiere mayores presiones de hidrógeno y un catalizador más activo. Esta hidrogenación es exotérmica, por 208 kJ/mol (49.8 kcal/mol), unos 151 kJ/(36.0 kcal) menor que 3 veces el valor para el ciclohexeno.

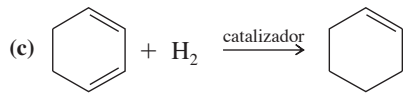
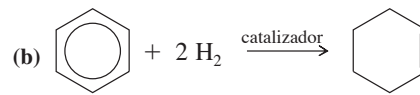
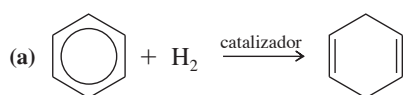


La enorme energía de resonancia de 151 kJ/mol (36 kcal/mol) del benceno no se puede explicar sólo por los efectos de conjugación. En realidad, el calor de hidrogenación del benceno es menor que el de 1,3-ciclohexadieno. La hidrogenación del *primer* enlace doble del benceno es endotérmica; ésta es la primera hidrogenación endotérmica que hemos encontrado. En la práctica, esta reacción es difícil de detener después de la adición de 1 mol de H_2 , porque el producto, 1,3-ciclohexadieno, se hidrogena con más facilidad que el benceno mismo. Es claro que el anillo de benceno es excepcionalmente inerte.

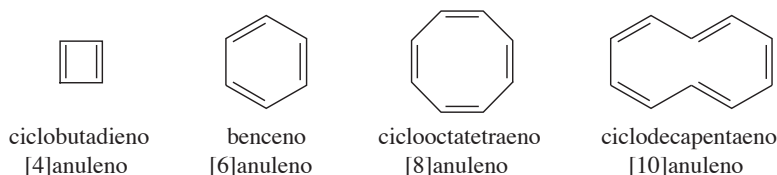


PROBLEMA 16-2

Con la información de la figura 16-2, calcule los valores de ΔH° para las reacciones siguientes:



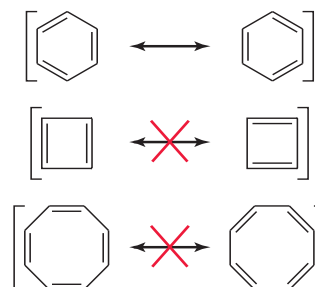
Fallas de la representación de la resonancia Durante muchos años los químicos supusieron que la gran energía de resonancia del benceno se debía a que tiene dos estructuras de resonancia idénticas y estables. Se creía que otros hidrocarburos, con sistemas conjugados análogos de enlaces sencillos y dobles alternados tendrían una estabilidad similar. A esos hidrocarburos cíclicos, con enlaces sencillos y dobles alternados, se les llama **anulenos**. Por ejemplo, el benceno es un anuleno de seis miembros, por lo que se puede llamar [6]anuleno. El ciclobutadieno es [4]anuleno, el ciclooctatetraeno es [8]anuleno, y los anulenos más grandes tienen nombres similares.



Para que los enlaces dobles sean totalmente conjugados, el anuleno debe ser plano para que los orbitales p de los enlaces π se puedan traslapar. Siempre y cuando un anuleno sea plano, podemos dibujar dos estructuras parecidas a las de Kekulé que parezcan mostrar una resonancia similar a la del benceno. La figura 16-3 muestra las formas resonantes parecidas a las del benceno propuestas para el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno. Aunque esas estructuras de resonancia parecen indicar que los anulenos [4] y [8] deberían ser excepcionalmente estables (como el benceno), se ha demostrado con experimentos que el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno no son tan estables. Estos resultados implican que la representación sencilla de la resonancia es incorrecta.

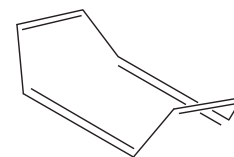
Nunca se ha aislado y purificado el ciclobutadieno. Éste experimenta una dimerización tipo Diels-Alder extremadamente rápida. Para evitar esa reacción, se ha preparado el ciclobutadieno en bajas concentraciones en fase gaseosa, y en forma de moléculas individuales aprisionadas en argón congelado a bajas temperaturas. ¡Éste no es el comportamiento que se espera de una molécula con una estabilidad excepcional!

En 1911, Richard Willstätter sintetizó el ciclooctatetraeno y encontró que reacciona como un polieno normal. El bromo se adiciona fácilmente al ciclooctatetraeno, y el permanganato oxida sus enlaces dobles. Las pruebas indican que el ciclooctatetraeno es mucho menos estable que el benceno. De hecho, con estudios estructurales se ha demostrado que el ciclooctatetraeno no es plano. Es más estable en una conformación de “bote” y el traslape entre los enlaces π adyacentes es pobre.



■ FIGURA 16-3

El ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno tienen enlaces sencillos y dobles alternados, parecidos a los del benceno. Se esperaba, erróneamente, que estos compuestos fueran aromáticos.



Conformación del ciclooctatetraeno en “bote”

PROBLEMA 16-3

- Dibuje las formas de resonancia del benceno, ciclobutadieno y ciclooctatetraeno, mostrando todos los átomos de carbono y de hidrógeno.
- Suponiendo que todas esas moléculas son planas, indique cómo los orbitales p de los átomos de carbono con hibridación sp^2 forman anillos continuos de orbitales traslapados, arriba y abajo del plano de los átomos de carbono.

PROBLEMA 16-4

Indique el producto de la dimerización Diels-Alder del ciclobutadieno. (Esta reacción es parecida a la dimerización del ciclopentadieno, que se describió en la sección 15-11).

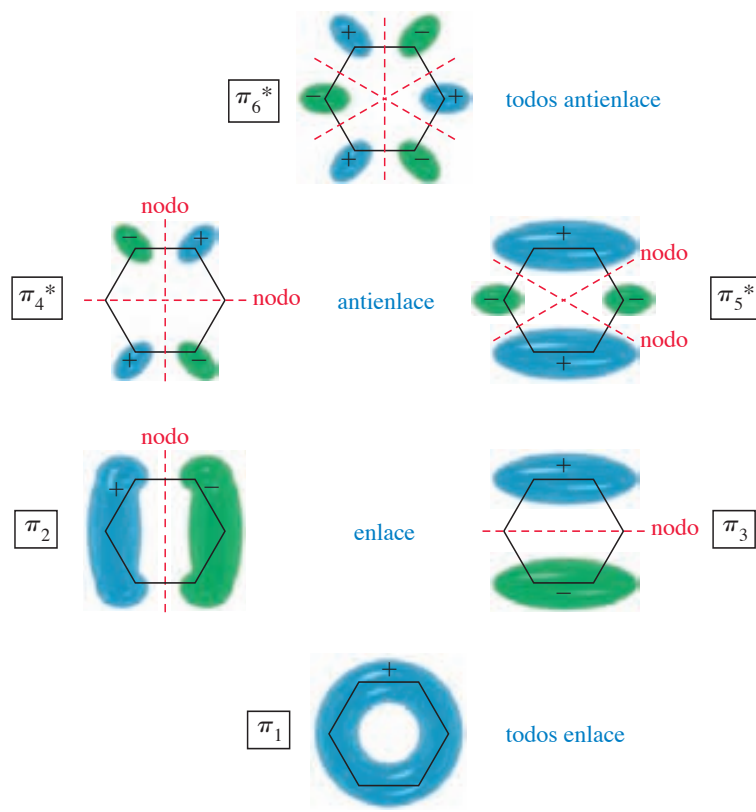
La representación del benceno como un híbrido de resonancia de dos estructuras de Kekulé no puede explicar totalmente la estabilidad excepcional del anillo aromático. Como se ha visto con otros sistemas conjugados, la teoría de orbitales moleculares es la clave para comprender la aromaticidad y determinar cuáles compuestos tendrán la estabilidad de un sistema aromático.

El benceno tiene un anillo plano de seis átomos de carbono con hibridación sp^2 , cada uno con un orbital p que no se ha hibridado y el cual se traslapa con los orbitales p de los carbonos vecinos para formar un anillo continuo de orbitales, arriba y abajo con respecto al plano de los átomos de carbono. En este anillo de orbitales p traslapados hay seis electrones π .

Los seis orbitales p traslapados forman un sistema cíclico de orbitales moleculares. Estos sistemas cíclicos de orbitales moleculares se diferencian de los sistemas lineales, como el de 1,3-butadieno y el sistema alílico. Un sistema cíclico bidimensional requiere orbitales molecu-

16-3

Los orbitales moleculares del benceno



■ FIGURA 16-4

Los seis orbitales moleculares π del benceno, vistos desde arriba. La cantidad de planos nodales aumenta con la energía, y hay dos orbitales moleculares degenerados en cada nivel intermedio de energía.

Consejo para resolver problemas

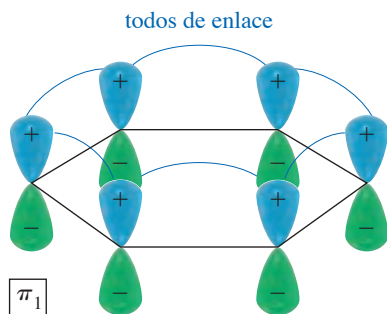
Estos principios que se usan para dibujar los orbitales moleculares del benceno se pueden aplicar a muchos problemas de orbitales moleculares.

lares bidimensionales, con la posibilidad de que dos orbitales moleculares distintos tengan la misma energía. Sin embargo, todavía se pueden aplicar los mismos principios para desarrollar una representación del benceno con orbitales moleculares.

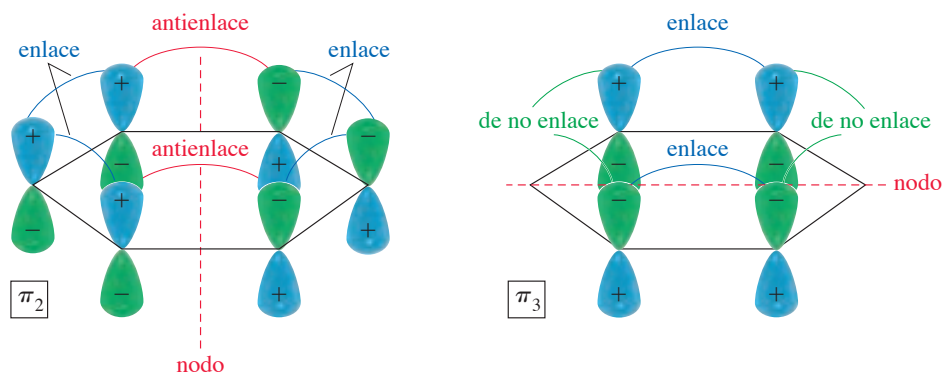
1. Hay seis orbitales atómicos p que se traslapan para formar el sistema π del benceno. En consecuencia, debe haber seis orbitales moleculares.
2. El orbital molecular de menor energía es totalmente de enlace, con un traslape constructivo entre todos los pares de orbitales p adyacentes. No hay nodos verticales en este orbital molecular más inferior.
3. La cantidad de nodos aumenta a medida que los orbitales moleculares aumentan en energía.
4. Los orbitales moleculares deben estar divididos uniformemente entre de enlace y de antienlace, con la posibilidad que haya orbitales moleculares de no enlace en algunos casos.
5. Cabe esperar que un sistema estable tenga orbitales moleculares de enlace llenos, y orbitales moleculares de antienlace vacíos.

La figura 16-4 presenta los seis orbitales moleculares π del benceno, vistos desde arriba, mostrando el signo del lóbulo superior de cada orbital p . El primer orbital molecular (π_1) es totalmente de enlace, sin nodos. Su energía es muy baja porque tiene seis interacciones de enlace, y los electrones están deslocalizados en todos los seis átomos de carbono. Todos los lóbulos superiores de los orbitales p tienen el mismo signo, igual que los lóbulos inferiores. Los seis orbitales p se traslapan y forman un anillo de enlace con una densidad electrónica continua.

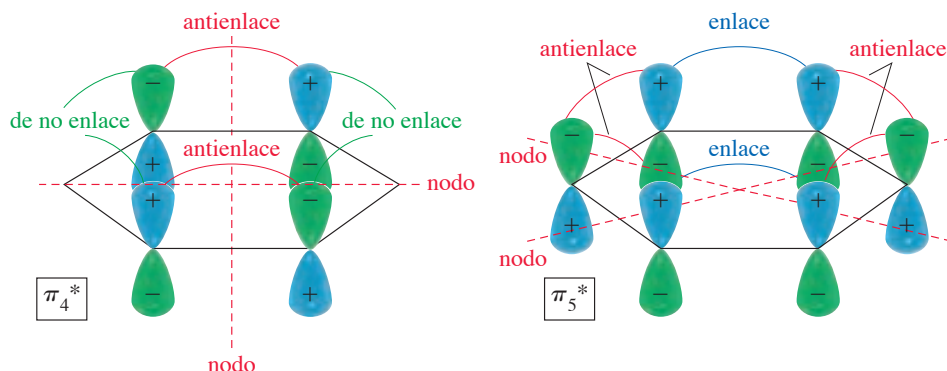
En un sistema cíclico de orbitales p de traslape, los niveles intermedios de energía son **degenerados** (de igual energía), con dos orbitales en cada nivel de energía. Tanto π_2 como π_3 tienen un plano nodal, como es de esperar en el segundo nivel de energía. Obsérvese que π_2 tiene cuatro interacciones de enlace y dos de antienlace, haciendo un total de dos interacciones netas de enlace. De igual forma, π_3 tiene dos interacciones de enlace y cuatro de no enlace, y también con un total de dos interacciones netas de enlace. Aunque no podemos usar la cantidad de interacciones de enlace y de antienlace como una medida cuantitativa de la energía de



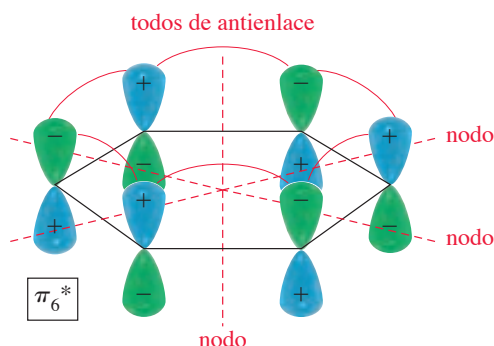
un orbital, es claro que π_2 y π_3 son orbitales moleculares de enlace, pero no forman enlaces con la misma fuerza que π_1 .



Los orbitales siguientes, π_4^* y π_5^* , también son degenerados, y cada uno tiene dos planos nodales. El orbital π_4^* tiene dos interacciones de antienlace y cuatro interacciones de no enlace; es un orbital de antienlace (*). Su compañero degenerado, π_5^* , tiene cuatro interacciones de antienlace y dos interacciones de enlace, haciendo un total de dos interacciones de antienlace. Este par de orbitales moleculares degenerados, π_4^* y π_5^* , tienen casi la misma fuerza como orbitales de antienlace, como π_2 y π_3 la tienen como orbitales moleculares de enlace.



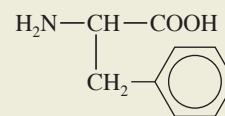
El orbital π_6^* que es totalmente de antienlace, tiene tres planos nodales. Cada par de orbitales p adyacentes está desfasado y su interacción es destructiva.



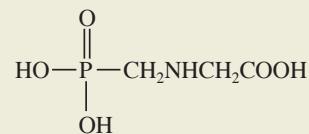
El diagrama de energía del benceno El diagrama de energía de los orbitales moleculares del benceno (figura 16-5) los muestra distribuidos simétricamente arriba y abajo de la línea de no enlace (la energía de un orbital p atómico aislado). Los orbitales todos de enlace y todos de antienlace (π_1 y π_6^*) son los de energía mínima y máxima, respectivamente. Los orbitales de enlace degenerados (π_2 y π_3) tienen mayor energía que π_1 , pero todavía son de enlace. El par degenerado π_4^* y π_5^* es de antienlace, pero no con la energía tan alta como la del orbital π_6^* totalmente de antienlace.

La estructura de Kekulé para el benceno muestra tres enlaces pi, que representan seis electrones (tres pares) que intervienen en los enlaces pi. Seis electrones llenan los tres orbitales moleculares de enlace del sistema del benceno. Esta configuración electrónica explica la estabilidad excepcional del benceno. El primer orbital molecular es totalmente de enlace y es particularmen-

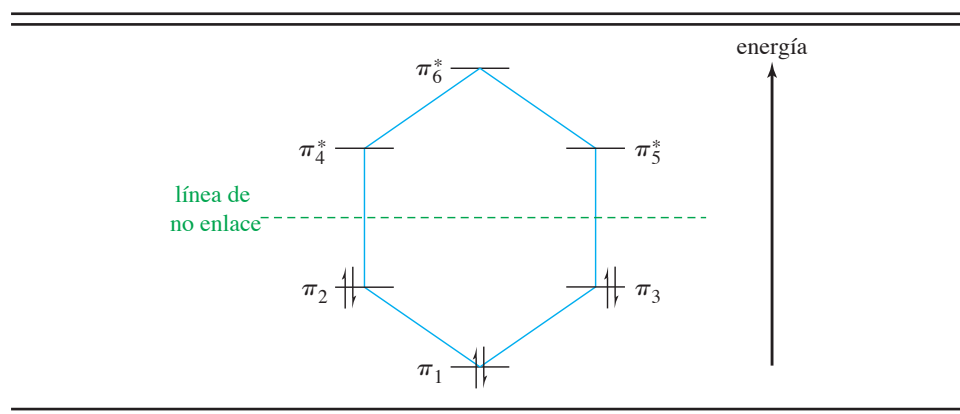
Las personas y los animales no pueden fabricar el núcleo de benceno, el cual es el componente clave de la fenilalanina, un aminoácido esencial. Deben obtener la fenilalanina en su dieta. Sin embargo, las plantas y las bacterias sí pueden sintetizar el anillo aromático, por lo que pueden sintetizar su propia fenilalanina. El glifosato (Roundup®) bloquea la síntesis de fenilalanina en las plantas. Los compuestos que bloquean esas rutas en las bacterias se están desarrollando como antibióticos potenciales.



fenilalanina



glifosato



■ FIGURA 16-5

Diagrama de energía de los orbitales moleculares del benceno. Los seis electrones π del benceno llenan los tres orbitales de enlace, dejando vacíos los orbitales de antienlace.

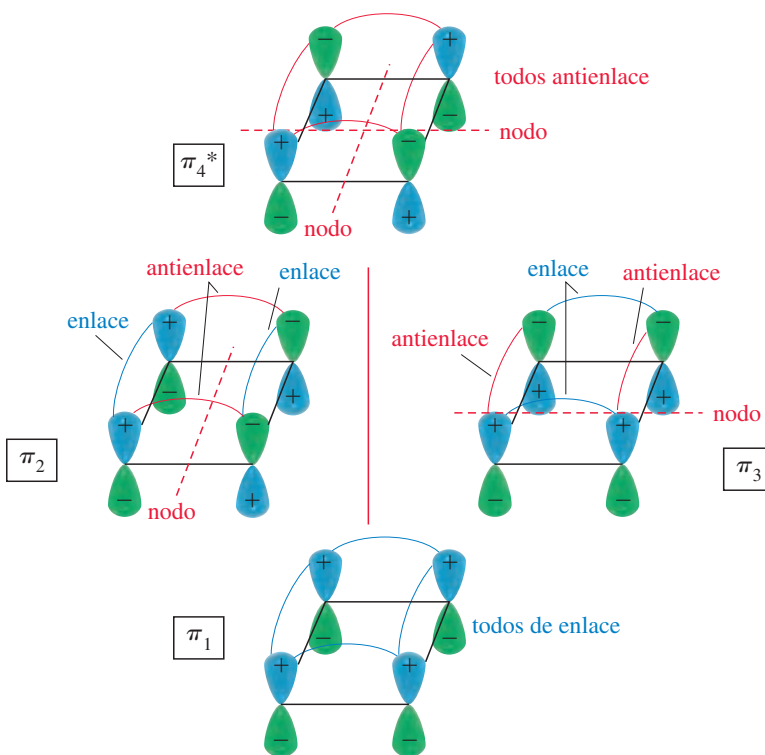
te estable. Los orbitales moleculares segundo y tercero (degenerados) todavía son fuertemente de enlace, y esos tres orbitales moleculares de enlace deslocalizan los electrones entre varios núcleos. Esta configuración, con todos los orbitales moleculares de enlace llenos (una “capa cerrada de enlace”) es muy favorable desde el punto de vista de la energía.

16-4

Representación del ciclobutadieno con orbitales moleculares

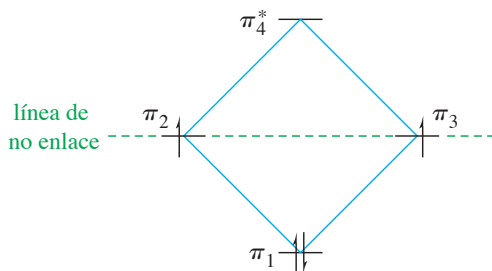
Aunque se pueden dibujar estructuras de resonancia semejantes a la del benceno (figura 16-3) para el ciclobutadieno, las pruebas experimentales indican que esta sustancia es inestable. Se explica su inestabilidad con los orbitales moleculares que muestra la figura 16-6. Cuatro átomos de carbono con hibridación sp^2 forman el anillo de ciclobutadieno, y sus cuatro orbitales p se traslapan y forman cuatro orbitales moleculares. El orbital molecular de energía mínima es π_1 , el cual es un orbital molecular totalmente de enlace sin nodos.

Los dos orbitales siguientes, π_2 y π_3 , son degenerados (tienen igual energía) y cada uno tiene un plano nodal simétrico. Cada uno de estos orbitales moleculares tiene dos interacciones de enlace y dos de antienlace. El orden neto de enlace es cero, por lo que esos dos orbitales de enlace son de no enlace. El orbital molecular restante, π_4^* , tiene dos planos nodales y es totalmente de antienlace.



■ FIGURA 16-6

Orbitales moleculares π del ciclobutadieno. Hay cuatro orbitales moleculares: el orbital de enlace, con mínima energía; el orbital de antienlace, de máxima energía; y dos orbitales de no enlace, degenerados.



■ FIGURA 16-7

Diagrama de energía electrónica del ciclobutadieno: se ve que dos electrones no están apareados en orbitales moleculares de no enlace separados.

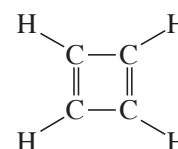
La figura 16-7 es un diagrama de energía de los cuatro orbitales moleculares del ciclobutadieno. El orbital molecular inferior (π_1) es fuertemente de enlace, y el superior (π_4^*) es de antienlace. Los dos orbitales degenerados de no enlace tienen energía intermedia, y están en la línea de no enlace (energía de un orbital p atómico aislado).

La estructura localizada del ciclobutadieno muestra dos enlaces dobles, que implican cuatro electrones π . Dos electrones llenan π_1 , el orbital de más baja energía. Una vez lleno π_1 quedan disponibles dos orbitales con la misma energía para los dos electrones restantes. Si los dos electrones entran al mismo orbital, deben tener espines apareados, y deben compartir la misma región del espacio. Debido a que los electrones se repelen entre sí, se requiere menos energía para que ocupen orbitales degenerados diferentes, con espines no apareados. Este principio es otra aplicación de la regla de Hund (sección 1-2).

La configuración electrónica de la figura 16-7 indica que el ciclobutadieno debe ser inestable. Los electrones superiores están en orbitales de no enlace (π_2 y π_3) por lo que son muy reactivos. De acuerdo con la regla de Hund, el compuesto existe como un dirradical (con dos electrones sin aparear) en su estado fundamental. Se espera que este dirradical sea extremadamente reactivo. Es así como la teoría de orbital molecular describe bien la gran diferencia en las estabildades del benceno y del ciclobutadieno.

La regla del polígono Los patrones de los orbitales moleculares en el benceno (figura 16-5) y en el ciclobutadieno (figura 16-7) son parecidos en sus energías a los de otros anillos: el orbital molecular de más baja energía, el cual es el único sin nodos; en adelante, los orbitales moleculares se presentan en pares degenerados (de igual energía), hasta que sólo queda un orbital molecular de más alta energía. En el benceno, el diagrama de energía se ve como el hexágono de un anillo de benceno. En el ciclobutadieno, la figura se parece al diamante del anillo de ciclobutadieno.

La **regla del polígono** establece que el diagrama de energía de los orbitales moleculares para un sistema regular cíclico y totalmente conjugado, tiene la misma forma poligonal que la del compuesto, con un vértice (el orbital molecular totalmente de enlace de más baja energía) en la parte inferior. La línea de no enlace pasa horizontalmente por el centro del polígono. La figura 16-8 muestra la forma en que la regla del polígono predice los diagramas de energía de orbitales moleculares para el benceno, el ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno. Los electrones π llenan los orbitales de acuerdo con el principio de aufbau (primero se llenan los orbitales de menor energía) y la regla de Hund.



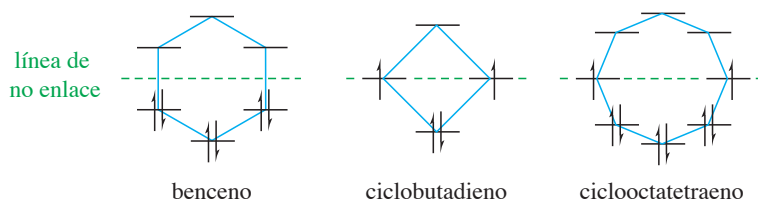
La estructura localizada del ciclobutadieno muestra dos enlaces dobles

Consejo para resolver problemas

La regla del polígono proporciona una forma rápida de dibujar una configuración electrónica. También proporciona una verificación rápida de los orbitales moleculares que se podrían dibujar, para ver cuáles son de enlace, de antienlace y de no enlace.

PROBLEMA 16-5

¿El diagrama de energía de los orbitales moleculares para el ciclooctatetraeno (figura 16-8) tendrá una configuración especialmente estable o inestable? Explique por qué.



■ FIGURA 16-8

La regla del polígono indica que los diagramas de energía de orbitales moleculares para estos anillos se parece a las formas poligonales de ellos.

Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos

16-5

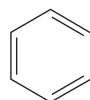
Nuestra definición de trabajo para compuestos aromáticos incluye a los compuestos cíclicos que contienen enlaces dobles conjugados con energías de resonancia demasiado grandes. En este momento ya podemos ser más específicos con respecto a las propiedades que se requieren para que un compuesto (o un ion) sea aromático.

Los **compuestos aromáticos** son los que cumplen con los criterios siguientes:

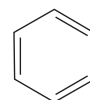
1. La estructura debe ser cíclica y contener cierta cantidad de enlaces π conjugados.
2. Cada átomo del anillo debe tener un orbital p sin hibridar. (Los átomos del anillo suelen presentar una hibridación sp^2 , o a veces una hibridación sp).
3. Los orbitales p atómicos sin hibridar se deben traslapar para formar un anillo continuo de orbitales paralelos. En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana (o casi plana) para que haya un traslape efectivo.
4. La deslocalización de los electrones π en el anillo debe *disminuir* la energía electrónica.

Un **compuesto antiaromático** es aquel que cumple con los tres primeros criterios, pero la deslocalización de los electrones π en el anillo *incrementa* la energía electrónica.

Las estructuras aromáticas son más estables que sus contrapartes de cadena abierta. Por ejemplo, el benceno es más estable que el 1,3,5-hexatrieno.



más estable (aromático)



menos estable

El ciclobutadieno cumple con los tres primeros criterios de un traslape continuo de orbitales p en el anillo, pero la deslocalización de los electrones π *aumenta* la energía electrónica. El ciclobutadieno es menos estable que su contraparte de cadena abierta (el 1,3-butadieno) y es antiaromático.

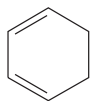


menos estable (antiaromático)



más estable

Un compuesto cíclico que no tenga un anillo continuo de orbitales p traslapados no puede ser aromático o antiaromático. Se dice que es **no aromático** o alifático. Su energía electrónica es parecida a la de su contraparte de cadena abierta. Por ejemplo, el 1,3-ciclohexadieno tiene la misma estabilidad que el *cis,cis*-2,4-hexadieno.



(no aromático)



estabilidades similares



16-6

Regla de Hückel

Erich Hückel desarrolló un método simple para determinar cuáles de los anulenos y compuestos relacionados son aromáticos y cuáles son antiaromáticos. Para usar la regla de Hückel debemos estar seguros de que el compuesto que se considera cumpla con los criterios de un sistema aromático o antiaromático.

Para que un compuesto cíclico sea considerado como aromático o antiaromático, éste debe tener un anillo continuo de orbitales p traslapados, y es usual que su conformación sea plana.

Una vez cumplido con esos criterios, se aplica la **regla de Hückel**:

Regla de Hückel: Si el número de electrones π en el sistema cíclico es:
 $(4N+2)$, el sistema es aromático.
 $(4N)$, el sistema es antiaromático.
 N es un entero, normalmente 0, 1, 2 o 3.

Los sistemas aromáticos comunes tienen 2, 6 o 10 electrones π , cuando $N = 0, 1$ o 2 .

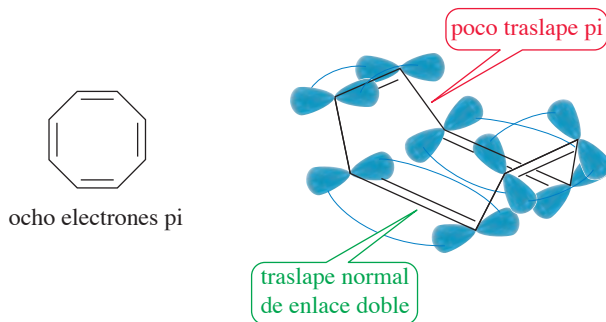
Los sistemas antiaromáticos deberían tener 4, 8 o 12 electrones π , cuando $N = 1, 2$ o 3 .

El benceno es [6]anuleno, cíclico, con un anillo continuo de orbitales p traslapados. Hay seis electrones π en el benceno (tres enlaces dobles, en la estructura clásica), por lo que es un sistema de $(4N+2)$ en el que $N = 1$. La regla de Hückel indica que el benceno es aromático.

Como el benceno, el ciclobutadieno ([4]anuleno) tiene un anillo continuo de orbitales p traslapados. Pero tiene cuatro electrones π (dos enlaces dobles en la estructura clásica) lo cual es un sistema $(4N)$ con $N = 1$. La regla de Hückel indica que el ciclobutadieno es antiaromático.

El ciclooctatetraeno es [8]anuleno, con ocho electrones π (cuatro enlaces dobles en la estructura clásica). Es un sistema $(4N)$, con $N = 2$. Si se aplicara la regla de Hückel al ciclooctatetraeno, indicaría antiaromaticidad. Sin embargo, el ciclooctatetraeno es un hidrocarburo estable con punto de ebullición de 153°C . No muestra la alta actividad asociada a la antiaromaticidad, pero tampoco es aromático. Sus reacciones son típicas de los alquenos.

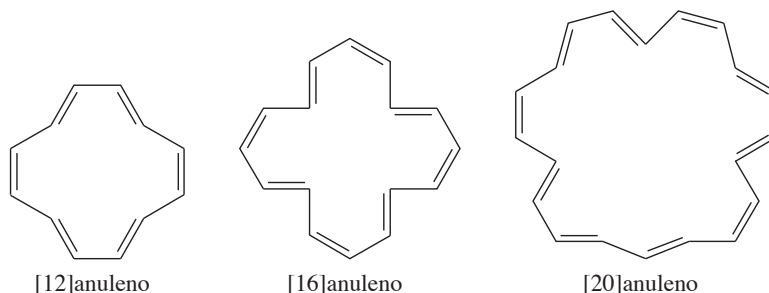
El ciclooctatetraeno sería antiaromático si se aplicara la regla de Hückel, por lo que la conjugación de sus enlaces dobles es desfavorable energéticamente. Recuerde que la regla de Hückel se aplica a un compuesto *sólo* si hay un anillo continuo de orbitales p traslapados, por lo general en un sistema plano. El ciclooctatetraeno es más flexible que el ciclobutadieno y adopta una conformación de “bote” no plana, que evita un buen traslape entre los enlaces π adyacentes. Simplemente, la regla de Hückel no aplica.



PROBLEMA 16-6

Haga un modelo de ciclooctatetraeno en la conformación de bote. Dibuje esta conformación y estime el ángulo entre los orbitales p de los enlaces π adyacentes.

Anulenos de anillo grande Como el ciclooctatetraeno, los anulenos mayores con sistemas $(4N)$ no muestran antiaromaticidad, porque tienen la flexibilidad de adoptar conformaciones no planas. Aun cuando el [12]anuleno, [16]anuleno y [20]anuleno son sistemas $(4N)$ (con $N = 3, 4$ y 5 , respectivamente), todos ellos reaccionan como polienos parcialmente conjugados.

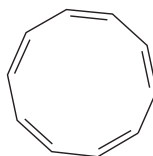


La aromaticidad en los anulenos mayores $(4N+2)$ depende de si la molécula puede adoptar la conformación plana necesaria. En el [10]anuleno todo *cis*, la conformación plana requiere de una gran tensión angular. El isómero de [10]anuleno con dos enlaces dobles *trans* tampoco puede adoptar una conformación plana, porque dos átomos de hidrógeno interfieren entre sí. Ninguno de estos isómeros de [10]anuleno es aromático, aun cuando cada uno tiene $(4N+2)$.

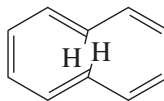
Consejo para resolver problemas

La regla de Hückel se usa con frecuencia para determinar la aromaticidad y la antiaromaticidad. Para que la regla se aplique se requiere un anillo plano y continuo de orbitales p traslapados. En caso contrario, el sistema es no aromático.

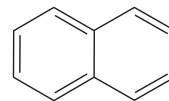
electrones π , con $N = 2$. Si se eliminan los átomos de hidrógeno que interfieren en el isómero parcialmente *trans*, la molécula puede ser plana. Cuando se sustituyen esos átomos con un enlace, resulta el naftaleno, el cual ya es un compuesto aromático.



todo *cis*
no aromático

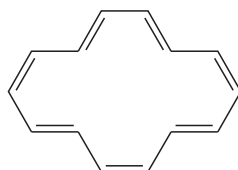


dos *trans*
no aromático

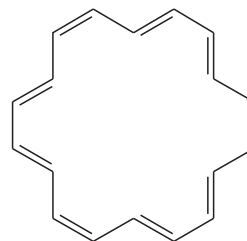


naftaleno
no aromático

Algunos de los anulenos mayores con $(4N+2)$ electrones π pueden tener conformaciones planas. Por ejemplo, el [14]anuleno y [18]anuleno siguientes tienen propiedades aromáticas.



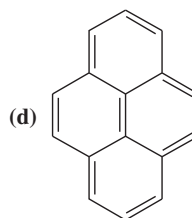
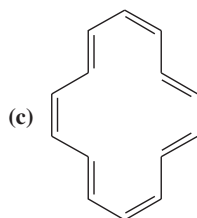
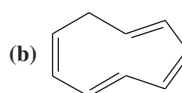
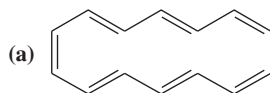
[14]anuleno (aromático)



[18]anuleno (aromático)

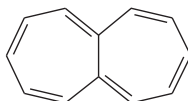
PROBLEMA 16-7

Clasifique cada uno de los siguientes compuestos como aromáticos, antiaromáticos o no aromáticos.

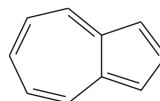


PROBLEMA 16-8

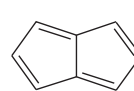
Uno de los compuestos siguientes es mucho más estable que los otros dos. Clasifique a cada uno como aromático, antiaromático o no aromático.



heptaleno



azuleno



pentaleno

16-7

Deducción de la regla de Hückel con orbitales moleculares

El benceno es aromático porque tiene una capa llena de orbitales con igual energía. Los orbitales degenerados π_2 y π_3 están llenos, y todos los electrones están apareados. En contraste, el ciclobutadieno tiene una capa abierta de electrones. Hay dos orbitales a medio llenar, capaces de donar o aceptar electrones con facilidad. Para deducir la regla de Hückel indicaremos bajo qué condiciones generales hay una capa llena de orbitales.

Recuerde el patrón de los orbitales moleculares en un sistema conjugado cíclico. Hay un orbital molecular totalmente de enlace, el de más baja energía, seguido por pares degenerados de orbitales moleculares de enlace. (No hay necesidad de ocuparse de los orbitales moleculares de antienlace, porque están vacantes en el estado fundamental). El orbital molecular de más baja

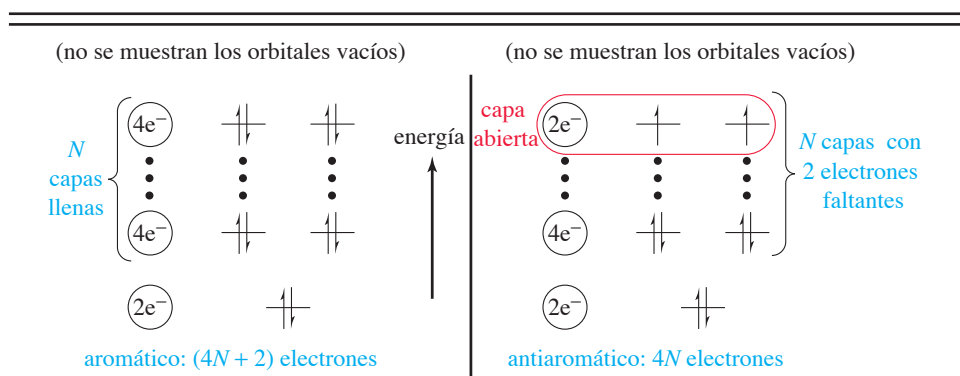


FIGURA 16-9

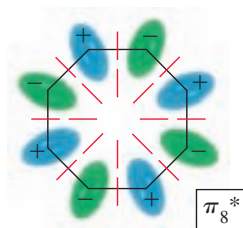
Patrón de los orbitales moleculares en un sistema cíclico conjugado. En un sistema de este tipo, el orbital molecular de más baja energía, se llena con dos electrones. Cada una de las capas adicionales consiste en dos orbitales moleculares degenerados, con espacio para cuatro electrones. Si una molécula tiene $(4N + 2)$ electrones pi, tendrá una capa llena. Si tiene $(4N)$ electrones, habrá dos electrones no apareados en dos orbitales degenerados.

energía siempre está lleno (dos electrones). Cada capa adicional consiste en dos orbitales moleculares degenerados, que requieren un total de cuatro electrones para llenar una capa. La figura 16-9 muestra este patrón de dos electrones en el orbital de más baja energía, y después cuatro electrones para cada capa adicional.

Un compuesto tiene una capa llena de orbitales si tiene dos electrones en el orbital de más baja energía, más $(4N)$ electrones, siendo N el número de pares llenos de orbitales degenerados. La cantidad total de electrones pi en este caso es $(4N + 2)$. Si el sistema tiene un total de sólo $(4N)$ electrones, le faltan dos electrones para llenar N pares de orbitales degenerados. Sólo hay dos electrones en el n -ésimo par de orbitales degenerados, que equivale a una capa medio llena, y la regla de Hund indica que estos electrones estarán no apareados (un dirradical).

PROBLEMA 16-9

- Use la regla del polígono para dibujar un diagrama de energía (como en las figuras 16-5 y 16-7) para los orbitales moleculares de un sistema plano del ciclooctatetraenilo.
- Llene los ocho electrones pi del ciclooctatetraeno. ¿Esta configuración es aromática o antiaromática? ¿Podría ser aromático el sistema del ciclooctatetraeno si ganara o perdiera electrones?
- * Dibuje representaciones gráficas (como las figuras 16-4 y 16-6) para los tres orbitales moleculares de enlace y los dos orbitales moleculares de no enlace del ciclooctatetraeno. Los orbitales moleculares de antienlace son difíciles de dibujar, excepto en el caso del orbital molecular totalmente de antienlace.



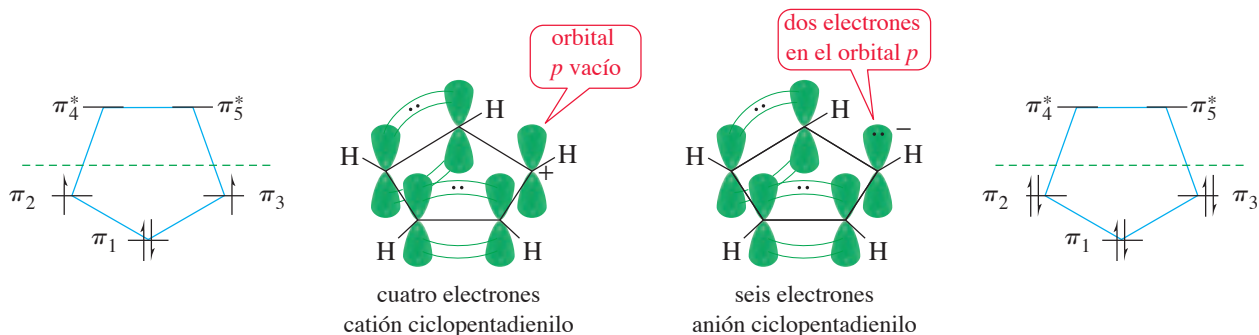
Hasta ahora hemos descrito la aromaticidad usando a los anulenos como ejemplos. Los anulenos son moléculas sin carga que tienen cantidades pares de átomos de carbono, con enlaces sencillos y dobles alternados. La regla de Hückel también se aplica a los sistemas que tienen cantidades impares de átomos de carbono y que tienen cargas positiva o negativa. A continuación examinaremos algunos iones aromáticos comunes, y sus contrapartes antiaromáticas.

16-8

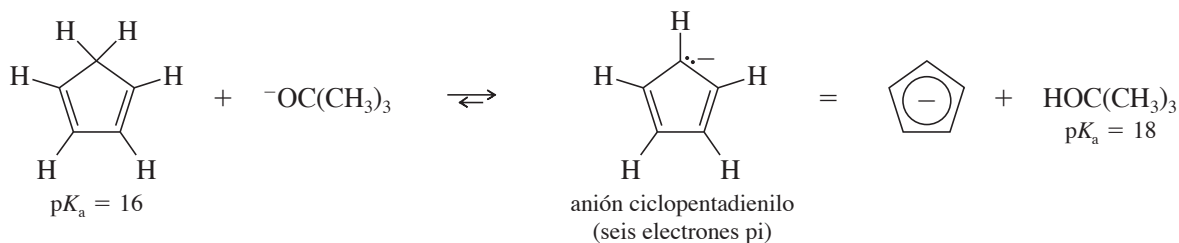
Iones aromáticos

16-8A Los iones ciclopentadienilo

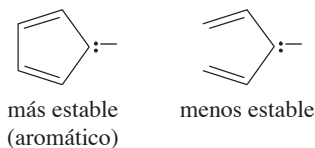
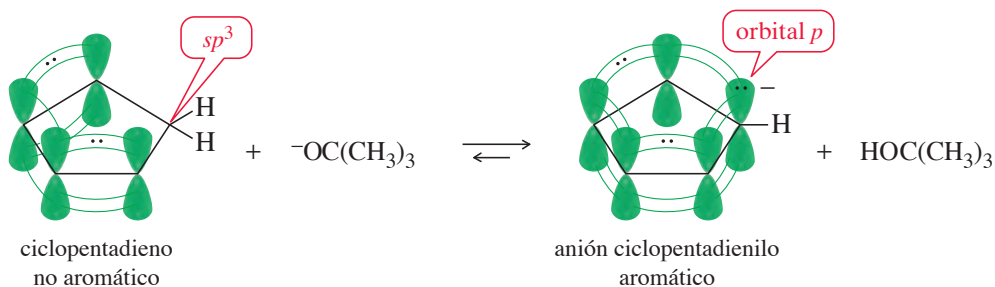
Podemos dibujar un anillo de cinco miembros, con átomos de carbono con hibridación sp^2 , y con todos los orbitales p atómicos sin hibridarse y alineados para formar un anillo continuo. Con cinco electrones π , este sistema sería neutro, pero sería un radical porque los electrones no se pueden aparear si están en un número impar. Con cuatro electrones π (un catión), la regla de Hückel indica que este sistema es antiaromático. Con seis electrones π (un anión), esa regla indica que hay aromaticidad.



Como el anión ciclopentadienilo (seis electrones π) es aromático, es muy estable en comparación con otros carbaniones. Se puede formar quitando un protón del ciclopentadieno, que es excepcionalmente ácido para un alqueno. El ciclopentadieno tiene un $pK_a = 16$, en comparación con un $pK_a = 46$ para el ciclohexeno. De hecho, el ciclopentadieno es casi tan ácido como el agua, y más ácido que muchos alcoholes. Se ioniza completamente por el *ter*-butóxido de potasio:

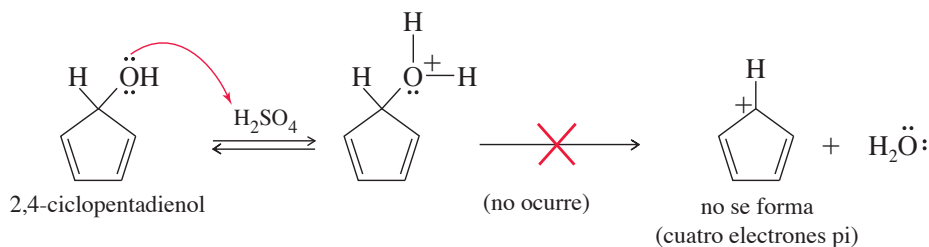


El ciclopentadieno es excepcionalmente ácido, porque la pérdida de un protón convierte al dieno no aromático en el anión ciclopentadienilo, aromático. El ciclopentadieno contiene un átomo de carbono con hibridación sp^3 ($-CH_2-$) que no tiene un orbital p sin hibridarse, por lo que no puede haber un anillo continuo de orbitales p . Al desprotonar el grupo $-CH_2-$ queda un orbital ocupado por un par de electrones. Este orbital se puede volver a hibridar para formar un orbital p , completando un anillo de orbitales p que contiene seis electrones π : los dos electrones en el carbono desprotonado más los cuatro electrones en los enlaces dobles originales.

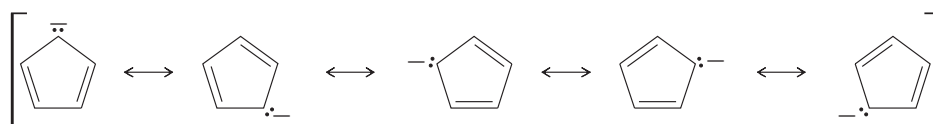
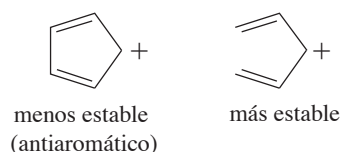


Cuando se dice que el anión ciclopentadienilo es aromático, no necesariamente implica que sea tan estable como el benceno. Como carbanión, el anión ciclopentadienilo reacciona con facilidad con los electrófilos. Sin embargo, como este ion es aromático, es más estable que su ion correspondiente de cadena abierta.

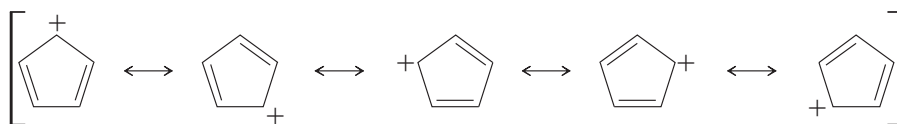
La regla de Hückel predice que el catión ciclopentadienilo, con cuatro electrones pi, es antiaromático. En concordancia con lo anterior, el catión ciclopentadienilo no se forma con facilidad. El 2,4-ciclopentadienol protonado no pierde agua (para formar el catión ciclopentadienilo), aun en ácido sulfúrico concentrado. El catión antiaromático es simplemente demasiado inestable.



Si se aplica un método sencillo de resonancia, cabría esperar, erróneamente, que los iones ciclopentadienilo fueran demasiado estables. A continuación se muestran las estructuras de resonancia que distribuyen la carga negativa del anión y la carga positiva del catión entre los cinco átomos de carbono del anillo. Con sistemas cíclicos conjugados como estos, el método de la resonancia es un mal indicador de la estabilidad. La regla de Hückel, que se basa en la teoría de los orbitales moleculares, es un modelo mucho mejor para predecir la estabilidad de estos sistemas aromáticos y antiaromáticos.



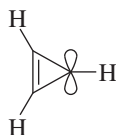
anión ciclopentadienilo: seis electrones pi, aromático



catión ciclopentadienilo: cuatro electrones pi, antiaromático
El modelo de resonancia produce una idea errónea de la estabilidad.

PROBLEMA 16-10

- (a) Dibuje los orbitales moleculares para el caso del ciclopropenilo.



(Debido a que hay tres orbitales p , debe haber tres orbitales moleculares: un orbital molecular totalmente de enlace y un par degenerado de orbitales moleculares).

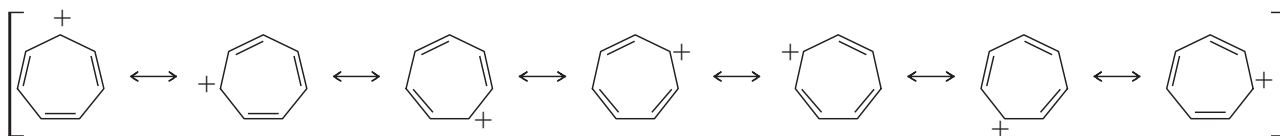
- (b) Dibuje un diagrama de energía para los orbitales moleculares del ciclopropenilo (la regla del polígono es de mucha ayuda). Marque cada orbital molecular como de enlace, de no enlace o de antienlace, y agregue la línea de no enlace. Observe que pasa por el promedio aproximado de los orbitales moleculares.
- (c) Agregue electrones a su diagrama de energía para mostrar la configuración del catión ciclopropenilo y el anión ciclopropenilo. ¿Cuál es aromático y cuál es antiaromático?

PROBLEMA 16-11*

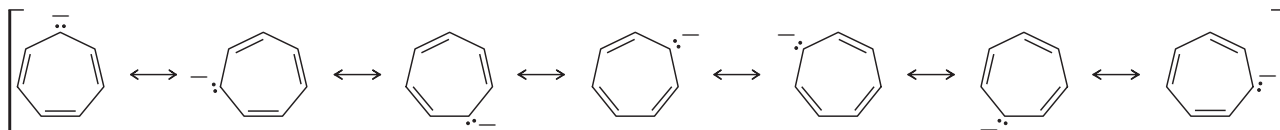
Repita el problema 16-10 para los iones ciclopentadienilo. Dibuje un orbital molecular totalmente de enlace, a continuación un par de orbitales moleculares degenerados y, por último, un par de orbitales moleculares degenerados. Dibuje el diagrama de energía, coloque los electrones y confirme las configuraciones electrónicas del catión y anión ciclopentadienilo.

16-8B Los iones cicloheptatrienilo

Como el anillo de cinco miembros, podemos imaginar un anillo plano de siete miembros, con siete orbitales p atómicos alineados. El catión tiene seis electrones π y el anión ocho. También aquí se pueden dibujar formas de resonancia que parecen mostrar la carga positiva del catión o la carga negativa del anión, deslocalizadas entre los siete átomos del anillo. Sin embargo, ahora sabemos que el sistema de seis electrones es aromático, y el de ocho electrones es antiaromático (si permanece plano).



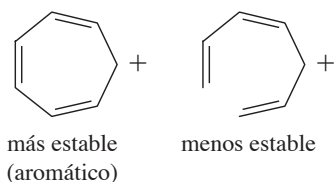
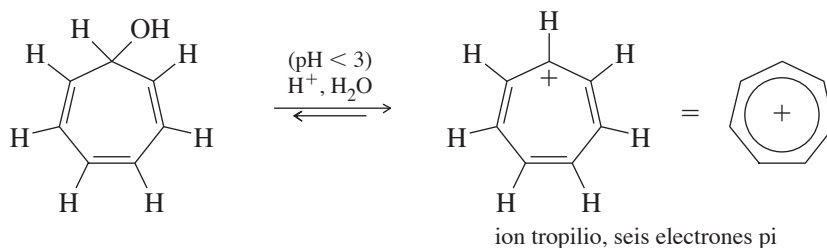
catión cicloheptatrienilo (ion tropilio): seis electrones π , aromático



anión cicloheptatrienilo: ocho electrones π , antiaromático (si es plano)

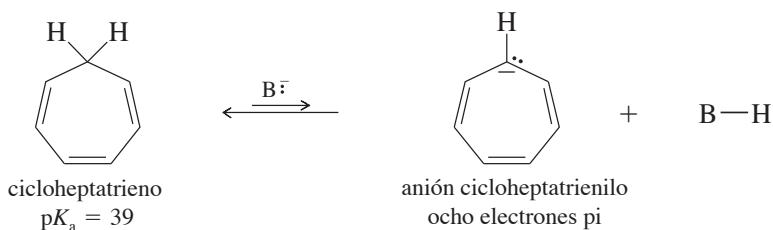
El modelo de resonancia muestra una idea engañosa de estabilidad.

El catión cicloheptatrienilo se forma con facilidad, tratando el alcohol correspondiente con ácido sulfúrico acuoso (0.01 molar). Éste es el primer ejemplo de un hidrocarburo catión, que es estable en disolución acuosa.

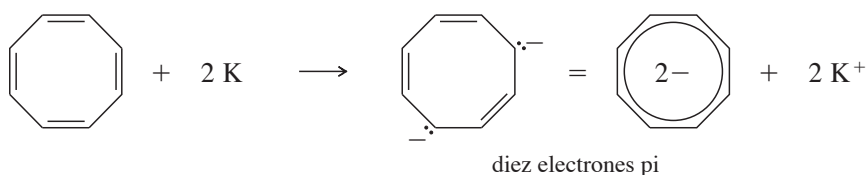


El catión cicloheptatrienilo se llama **ion tropilio**. Este ion aromático es mucho menos reactivo que la mayoría de los carbocationes. Se pueden aislar algunas sales de tropilio, y guardarse durante meses sin que se descompongan. Sin embargo, el ion tropilio no necesariamente es tan estable como el benceno. Su aromaticidad tan sólo implica que el ion cíclico es más estable que el ion correspondiente de cadena abierta.

Aunque el ion tropilio se forma con facilidad, el anión correspondiente es difícil de formar, porque es antiaromático. El cicloheptatrieno ($pK_a = 39$) es apenas más ácido que el propeno ($pK_a = 43$), y el anión es muy reactivo. Este hecho concuerda con la predicción de la regla de Hückel de que el anión cicloheptatrienilo es antiaromático si es plano.

**16-8C** El dianión ciclooctatetraeno

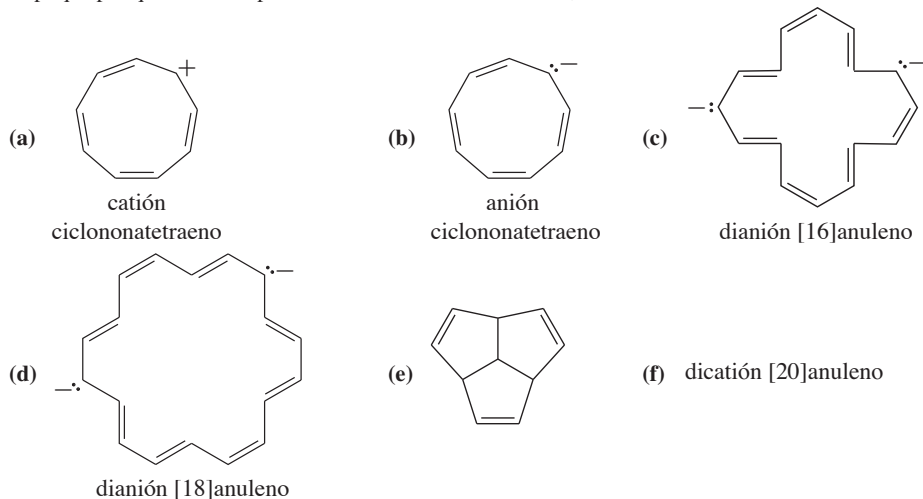
Ya se indicó que la estabilización aromática produce aniones hidrocarburo muy estables, como el anión ciclopentadienilo. Los dianiones de hidrocarburos son raros y, en general, son mucho más difíciles de formar. Sin embargo, el ciclooctatetraeno reacciona con potasio metálico y forma un anión aromático.



El dianión ciclooctatetraeno tiene una estructura plana, octagonal y regular, con longitudes de enlace C—C de 1.40 Å, cercana a las longitudes de enlace de 1.397 Å del benceno. El ciclooctatetraeno mismo tiene ocho electrones pi, por lo que el dianión tiene diez: $(4N+2)$, con $N = 2$. El dianión ciclooctatetraeno se prepara con facilidad porque es aromático.

PROBLEMA 16-12

Explique por qué cada compuesto o ion debería ser aromático, antiaromático o no aromático:

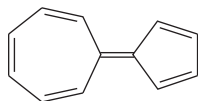


Consejo para resolver problemas

Use la regla de Hückel (y los criterios para aplicarla) y no la resonancia, para determinar cuáles anulenos e iones son aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos.

PROBLEMA 16-13

El hidrocarburo siguiente tiene un momento dipolar excepcionalmente grande. Explique cómo se produce un momento dipolar grande.

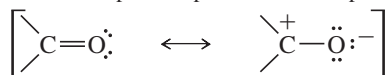


PROBLEMA 16-14

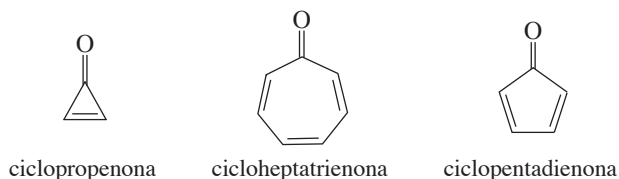
Cuando se trata 3-clorociclopropeno con AgBF_4 , precipita AgCl . Este producto orgánico se puede obtener en forma de material cristalino, soluble en disolventes polares como el nitrometano, pero insoluble en hexano. Cuando el material cristalino se disuelve en nitrometano que contiene KCl , se regenera el 3-clorociclopropeno original. Determine la estructura del material cristalino y escriba ecuaciones de su formación y su reacción con ion cloruro.

PROBLEMA 16-15

La polarización de un grupo carbonilo se puede representar con un par de estructuras de resonancia:

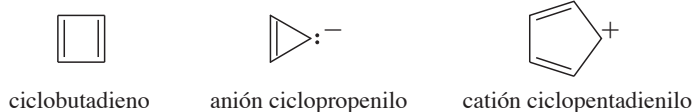
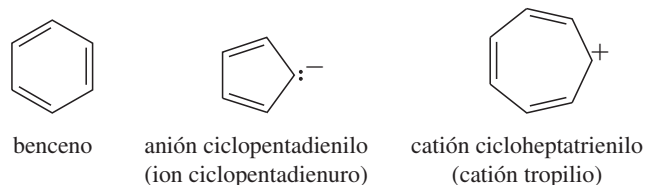
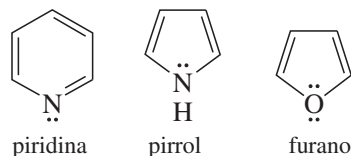
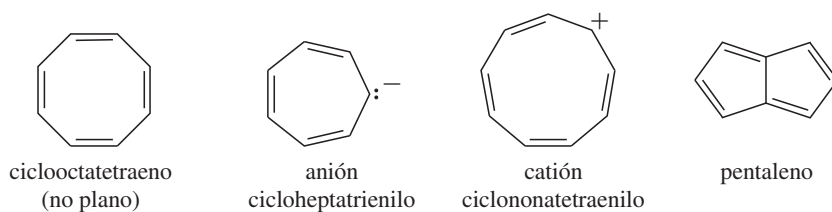
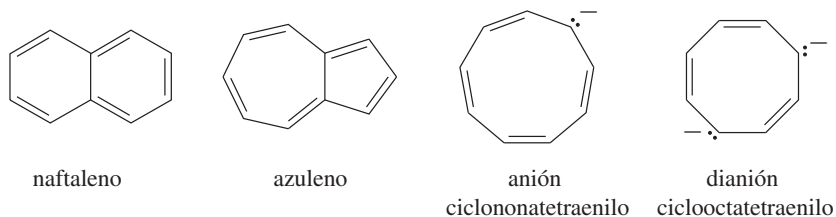
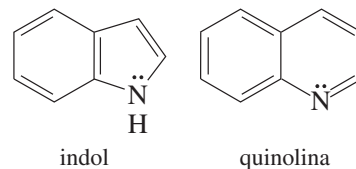


La ciclopropenona y la cicloheptatrienona son más estables que lo previsto. Sin embargo, la ciclopentadienona es relativamente inestable y sufre rápidamente una dimerización de Diels-Alder. Explique por qué.

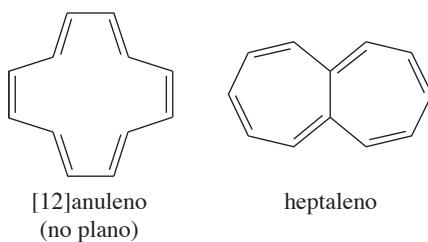


16-8D Resumen de los anulenos y sus iones

La lista siguiente resume las aplicaciones de la regla de Hückel a diversos sistemas cíclicos π . Esos sistemas se clasifican de acuerdo con la cantidad de electrones π : los sistemas con 2, 6 y 10 electrones π son aromáticos, mientras que los que tienen 4 y 8 electrones π son antiaromáticos si son planos.

Sistemas con dos electrones π (aromáticos)*Sistemas con cuatro electrones π (antiaromáticos)**Sistemas con seis electrones π (aromáticos)**Sistemas heterocíclicos 6π (aromáticos)**Sistemas con ocho electrones π (antiaromáticos si son planos)**Sistemas con diez electrones π (aromáticos)**Sistemas heterocíclicos 10π (aromáticos)*

(El naftaleno también se puede considerar como dos bencenos fusionados).

Sistemas con doce electrones π (antiaromáticos si son planos)

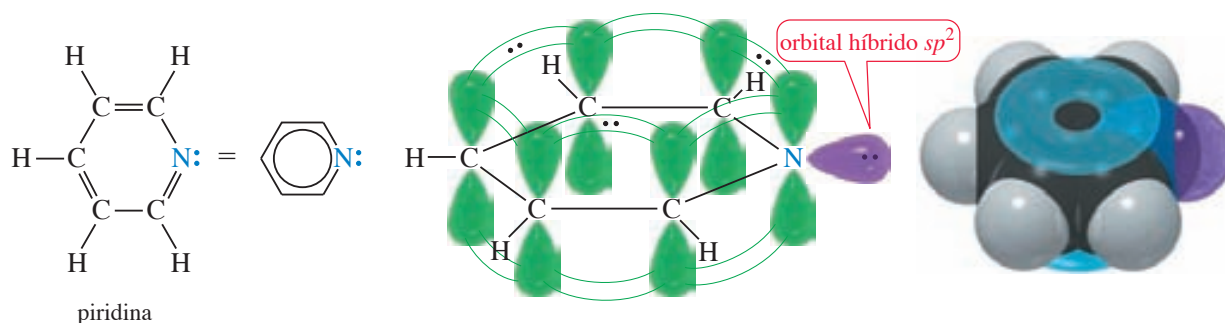
16-9

Compuestos aromáticos heterocíclicos

Los criterios de la regla de Hückel requieren un anillo de átomos, todos con orbitales p atómicos sin hibridar, que se traslapen en un anillo continuo. Para describir la aromaticidad sólo se han examinado compuestos formados por átomos de carbono con hibridación sp^2 . Los **compuestos heterocíclicos**, con anillos que contienen átomos con hibridación sp^2 de otros elementos, también pueden ser aromáticos. Los heteroátomos más comunes en los compuestos aromáticos heterocíclicos son los de nitrógeno, oxígeno y azufre.

16-9A Piridina

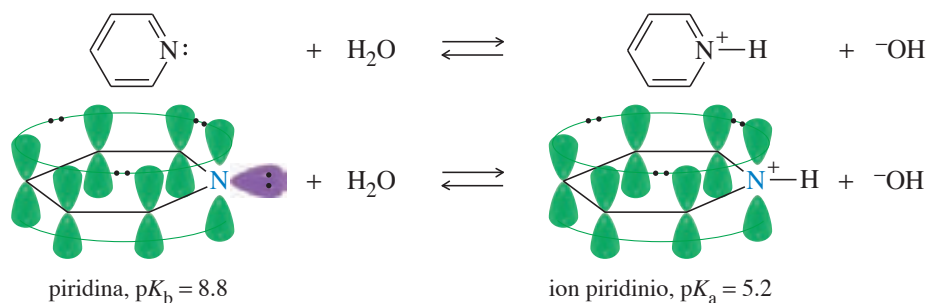
La piridina es el análogo nitrogenado aromático del benceno. Tiene un anillo heterocíclico con seis electrones π . La piridina tiene un átomo de nitrógeno, en lugar de uno de las seis unidades $C-H$ del benceno, y el par de electrones no enlazados en el nitrógeno sustituye al enlace del benceno con un átomo de hidrógeno. Esos electrones no enlazados están en un orbital con hibridación sp^2 en el plano del anillo (figura 16-10). Son perpendiculares al sistema π , y no se traslapan con él.



■ FIGURA 16-10

Estructura de enlaces π de la piridina. La piridina tiene seis electrones deslocalizados en su sistema π cíclico. Los dos electrones no enlazados en el nitrógeno están en un orbital sp^2 , y no interactúan con los electrones π del anillo.

La piridina tiene todas las características de los compuestos aromáticos. Tiene una energía de resonancia de 113 kJ/mol (27 kcal/mol) y con frecuencia sufre sustitución, y no adición. Como tiene un par de electrones no enlazados disponible, es básica (figura 16-11). En disolución ácida la piridina se protona y forma el ion piridinio. Este ion sigue siendo aromático, porque el protón adicional no tiene efecto sobre los electrones del sexteto aromático: tan sólo se une al par de electrones no enlazados de la piridina.

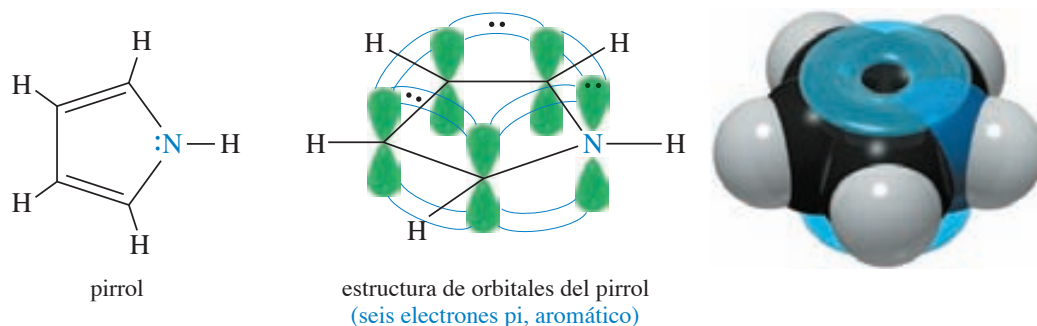


■ FIGURA 16-11

La piridina es básica, y tiene electrones no enlazados disponibles para sustraer un protón. La piridina protonada (ion piridinio) sigue siendo aromática.

16-9B Pirrol

El pirrol es un heterociclo aromático de cinco miembros, con un átomo de nitrógeno y dos enlaces dobles (figura 16-12). Aunque podría parecer que el pirrol sólo tiene cuatro electrones π , el átomo de nitrógeno tiene un par de electrones no enlazados. El átomo de nitrógeno del pirrol presenta una hibridación sp^2 , y su orbital p atómico, si hibridar se traslapa con los orbitales p de los átomos de carbono, para formar un anillo continuo. El par de electrones no enlazados del nitrógeno ocupa el orbital p y (a diferencia del par de electrones no enlazados de la piridina) esos electrones forman parte del sistema continuo de enlaces π . Estos dos electrones, junto con los cuatro electrones π de los dos enlaces dobles, completan un sexteto aromático. El pirrol tiene una energía de resonancia de 92 kJ/mol (22 kcal/mol).



■ FIGURA 16-12

La estructura continua de enlaces pi del pirrol. El átomo de nitrógeno del pirrol presenta una hibridación sp^2 , con un par de electrones no enlazados en el orbital p . Este orbital p se traslapa con los orbitales p de los átomos de carbono para formar un anillo continuo. Si se cuentan los cuatro electrones de los enlaces dobles, y los dos electrones en el orbital p del nitrógeno, hay seis electrones pi.

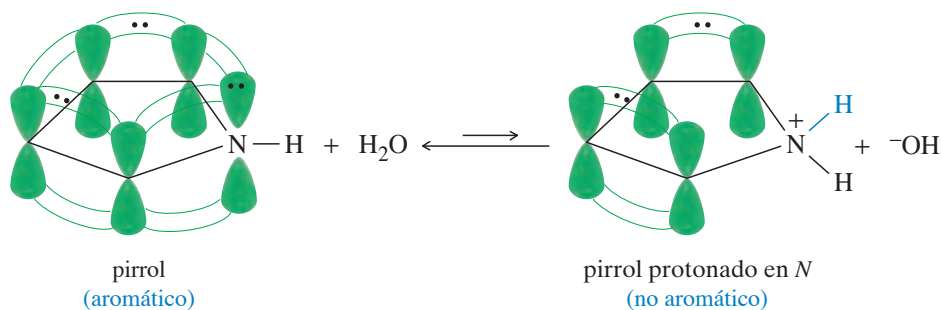
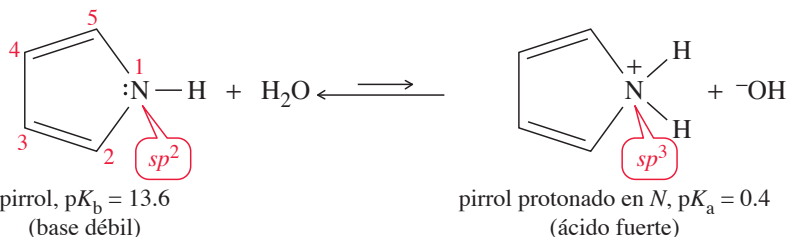
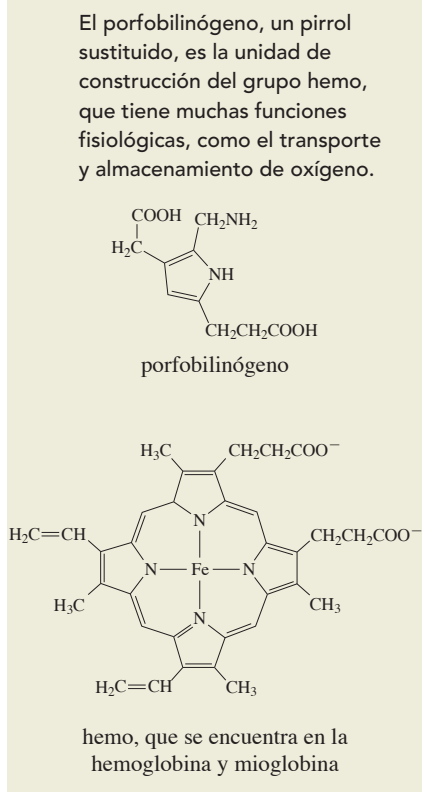
PROBLEMA 16-16

- Explique por qué el pirrol es isoelectrónico con el anión ciclopentadienilo.
- En forma específica, ¿cuál es la diferencia entre el anión ciclopentadienilo y el pirrol?
- Dibuje las formas de resonancia que muestren la distribución de electrones en la estructura del pirrol.

El pirrol ($pK_b = 13.6$) es una base mucho más débil que la piridina ($pK_b = 8.8$). Esta diferencia se debe a la estructura del pirrol protonado (figura 16-13). Para formar un enlace con un protón se requiere usar uno de los pares de electrones en el sexteto aromático. En el pirrol protonado, el átomo de nitrógeno está unido a cuatro átomos diferentes (dos de carbono y dos de hidrógeno), y requiere tener una hibridación sp^3 , sin dejar un orbital p atómico sin hibridar. El pirrol protonado es no aromático. De hecho, un ácido lo suficientemente fuerte en realidad protona al pirrol en la posición 2, en uno de los átomos de carbono del anillo, y no en el nitrógeno.

16-9C Pirimidina e imidazol

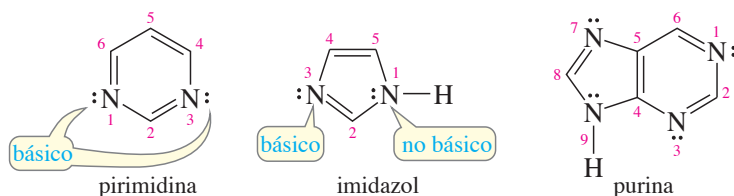
La *pirimidina* es un anillo heterocíclico de seis miembros, con dos átomos de nitrógeno situados en las posiciones 1,3. Ambos átomos de nitrógeno son como el de la piridina. Cada uno tiene su par de electrones no enlazados en el orbital con hibridación sp^2 , en el plano del anillo aromático.



■ FIGURA 16-13

El pirrol es una base muy débil. Su átomo de nitrógeno debe presentar la hibridación sp^2 para sustraer un protón. Eso elimina al orbital p atómico sin hibridarse, necesario para la aromaticidad.

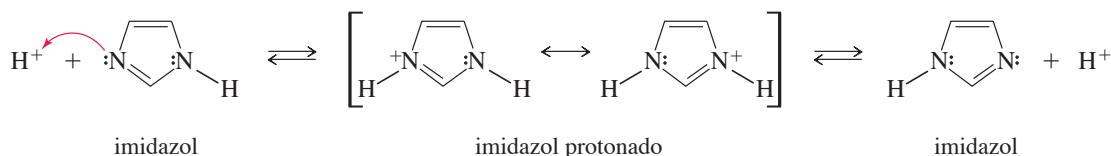
Esos pares de electrones no enlazados no son necesarios para el sexteto aromático, y son básicos, como el par de electrones no enlazados de la piridina.



Consejo para resolver problemas

Practique marcando los átomos de nitrógeno básicos y no básicos. La mayor parte de los nitrógenos no básicos (como el del pirrol) tienen tres enlaces sencillos y un par de electrones no enlazados en un orbital p . La mayor parte de los nitrógenos básicos (como el de la piridina) tienen un enlace doble en el anillo y su par de electrones no enlazados en un orbital con hibridación sp^2 .

El *imidazol* es un heterociclo aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno. El par de electrones no enlazados de uno de los átomos de nitrógeno, el que no está unido con un hidrógeno, está en un orbital sp^2 que no interviene en el sistema aromático; este par de electrones no enlazados es básico. El otro nitrógeno usa su tercer orbital sp^2 para unirse con el hidrógeno, y su par de electrones no enlazados es parte del sexteto aromático. Como el átomo de nitrógeno del pirrol, este nitrógeno N—H del imidazol no es muy básico. Una vez que se protona el imidazol, los dos nitrógenos se vuelven químicamente equivalentes. Cualquiera de los nitrógenos puede perder un protón y regresar a formar la molécula de imidazol.



La *purina* tiene un anillo de imidazol fusionado a un anillo de pirimidina. La purina tiene tres átomos de nitrógeno básicos, y uno es semejante al del pirrol.

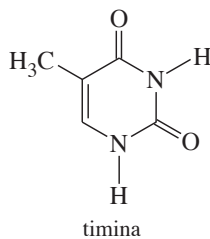
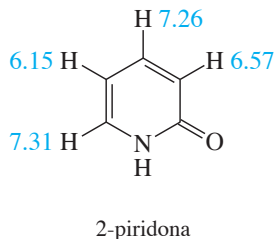
Los derivados de pirimidina y purina son parte del ADN y ARN para especificar el código genético. Los derivados de imidazol aumentan la actividad catalítica de las enzimas. En los capítulos 23 y 24 describiremos con detalle estos importantes derivados heterocíclicos.

PROBLEMA 16-17

Indique cuáles de los átomos de nitrógeno de la purina son básicos y cuál no es básico. Para el nitrógeno no básico, explique por qué sus electrones no enlazados no están fácilmente disponibles para protonarse.

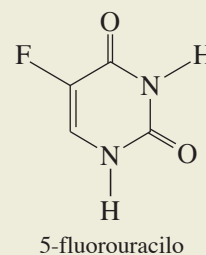
PROBLEMA 16-18

El espectro de RMN de la 2-piridona da los desplazamientos químicos que se indican.



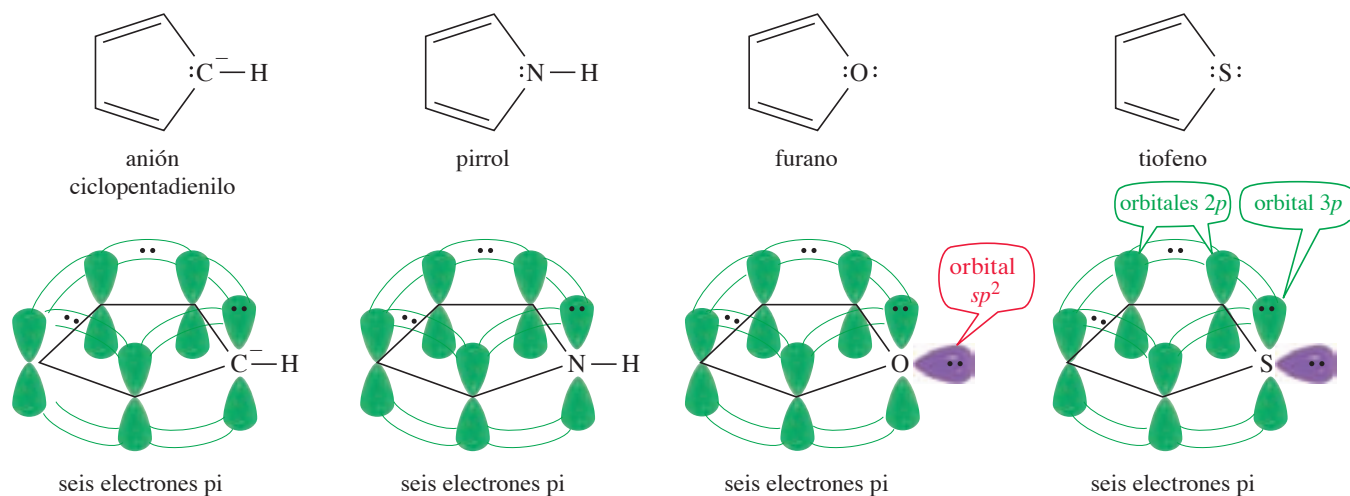
- ¿Es aromática la 2-piridona?
- Con formas de resonancia, explique su respuesta en el inciso (a). También explique por qué los protones en δ 7.31 y 7.26 están más desprotegidos que los otros dos (δ 6.15 y 6.57).
- La timina es una de las bases heterocíclicas contenidas en el ADN. ¿Espera que la timina sea aromática? Explique por qué.
- La estructura del 5-fluorouracilo se muestra en el cuadro del lado derecho de esta página. ¿El 5-fluorouracilo es aromático? Explique por qué.

Al bloquear la síntesis del ADN suelen morir más células cancerosas que células saludables, porque las primeras se dividen rápidamente, lo que requiere una síntesis rápida de ADN. Varios análogos de purina y pirimidina se usan como medicamentos contra el cáncer. Por ejemplo, el 5-fluorouracilo bloquea la enzima que produce timidina, una base clave en el ADN, y mata muchas células cancerosas, aunque también algunas células saludables.



16-9D Furano y tiofeno

Como el pirrol, el furano es un heterociclo aromático de cinco miembros, pero en el furano el heteroátomo es oxígeno y no nitrógeno. La estructura clásica del furano (figura 16-14) muestra que el átomo de oxígeno tiene dos pares de electrones no enlazados. El átomo de oxígeno pre-



■ FIGURA 16-14

El pirrol, el furano y el tiofeno son isoelectrónicos con el anión ciclopentadienilo. En el furano y el tiofeno, el enlace N—H se sustituye por un par de electrones no enlazados en el orbital híbrido sp^2 .

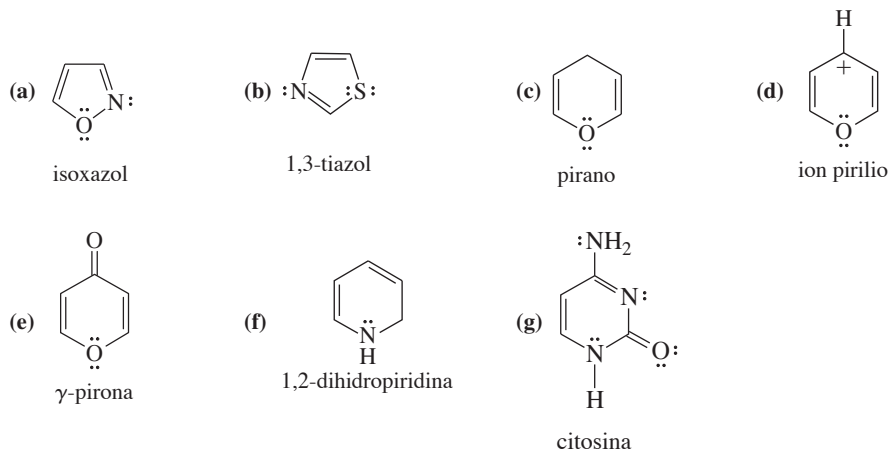
El carbón mineral contiene tiofeno y otros compuestos sulfurados, orgánicos e inorgánicos. Al quemar el carbón se libera SO_2 al aire, que contribuye a la lluvia ácida. Hay microorganismos que han evolucionado para usar al tiofeno y otros compuestos de azufre como alimento. Esos microorganismos prometen ser de utilidad en la desulfuración, para producir un material de combustión más limpio.

senta una hibridación sp^2 , y uno de los pares de electrones no enlazados ocupa un orbital híbrido sp^2 . El otro par de electrones no enlazados ocupa el orbital p sin hibridar, combinándose con los cuatro electrones en los enlaces dobles para formar un sexteto aromático. El furano tiene una energía de resonancia de 67 kJ/mol (16 kcal/mol).

El *tiofeno* se parece al furano, y tiene un átomo de azufre en lugar del oxígeno del furano. Las uniones en el tiofeno son parecidas a las del furano, pero el átomo de azufre usa un orbital $3p$ atómico el cual no se ha hibridado, para traslaparse con los orbitales $2p$ de los átomos de carbono. La energía de resonancia del tiofeno es 121 kJ/mol (29 kcal/mol).

PROBLEMA 16-19

Explique por qué cada compuesto es aromático, antiaromático o no aromático.



PROBLEMA 16-20

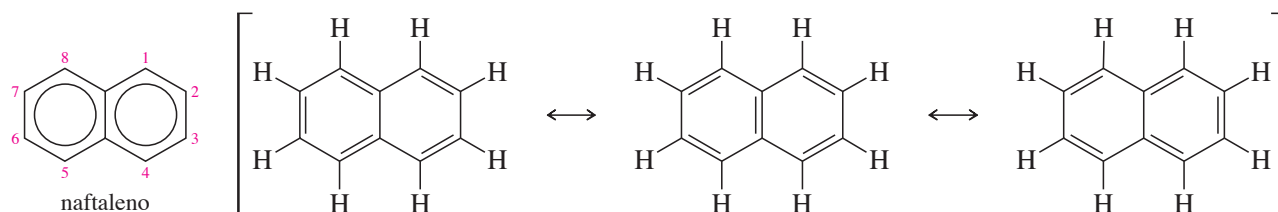
El borazol, $\text{B}_3\text{N}_3\text{H}_6$ es un compuesto cíclico con una estabilidad excepcional. Proponga una estructura para el borazol, y explique por qué es aromático.

16-10

Hidrocarburos aromáticos polinucleares

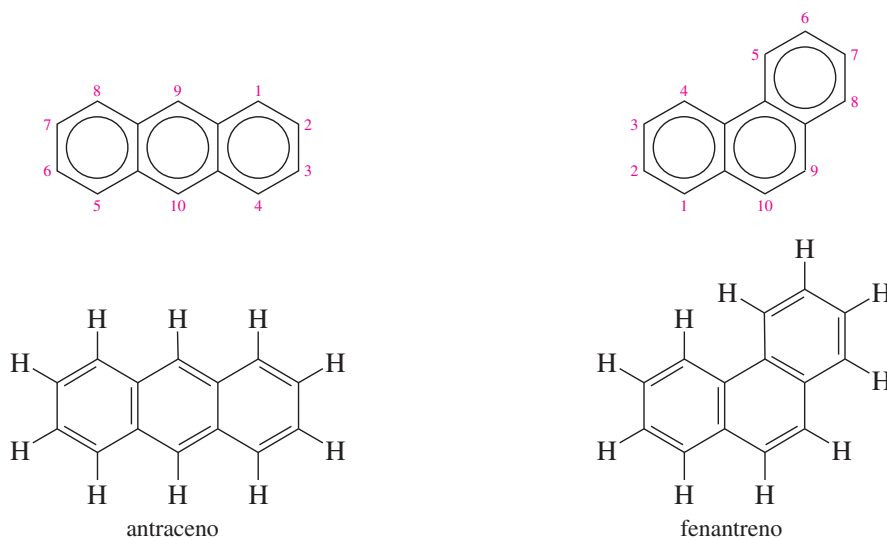
Los **hidrocarburos aromáticos polinucleares** (con frecuencia se representan por PAH o PNA, por sus siglas en inglés) están formados por dos o más anillos de benceno fusionados. Los **anillos fusionados** comparten dos átomos de carbono y el enlace entre ellos.

Naftaleno El naftaleno ($C_{10}H_8$) es el compuesto aromático fusionado más simple, formado por dos anillos de benceno fusionados. Se representará al naftaleno mediante una de las tres estructuras de resonancia de Kekulé, o con la notación de círculos para los anillos aromáticos.



Los dos anillos aromáticos del naftaleno contienen un total de 10 electrones π . Dos anillos aromáticos aislados deberían contener 6 electrones π cada uno, haciendo un total de 12. Hay una pequeña cantidad menor de densidad electrónica que le da al naftaleno menos del doble de la energía de resonancia: 252 kJ/mol (60 kcal/mol), o 126 kJ (30 kcal) por anillo aromático, en comparación con la energía de resonancia del benceno, que es 151 kJ/mol (36 kcal/mol).

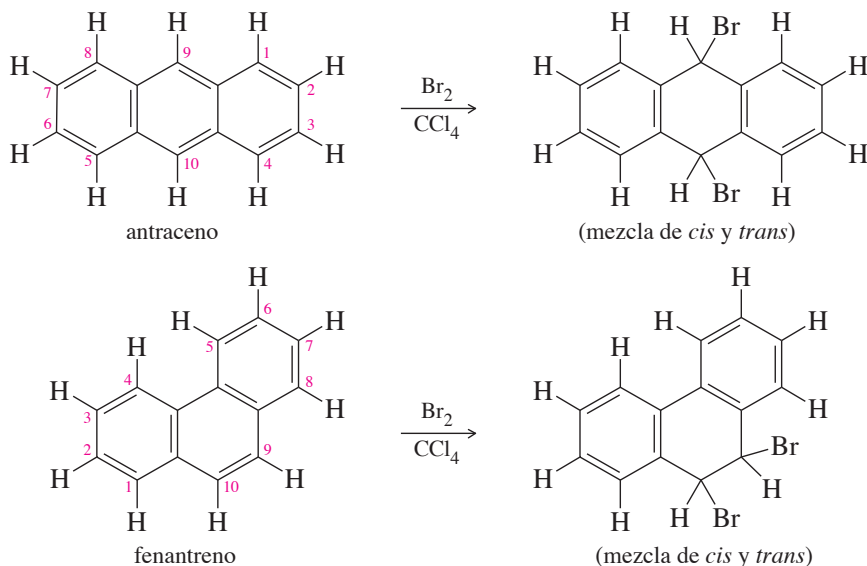
Antraceno y fenantreno A medida que aumenta la cantidad de anillos aromáticos fusionados, la energía de resonancia por anillo continúa decreciendo, y los compuestos se hacen más reactivos. El antraceno, tricíclico, tiene una energía de resonancia de 351 kJ/mol (84 kcal/mol), o 117 kJ (28 kcal) por anillo aromático. El fenantreno tiene una energía de resonancia un poco mayor, de 381 kJ/mol (91 kcal/mol), o sea unos 127 kJ (30 kcal) por anillo aromático. Cada uno de esos compuestos tiene sólo 14 electrones π en sus tres anillos aromáticos, en comparación con los 18 electrones en tres anillos de benceno separados.



(Sólo se muestra una estructura de Kekulé para cada compuesto).

Como estos compuestos no están tan fuertemente estabilizados como el benceno, el antraceno y el fenantreno pueden experimentar las reacciones de adición que son más características de sus parientes polienos no aromáticos. El antraceno presenta la adición-1,4 en las posiciones 9 y 10, para formar un producto con dos anillos de benceno aislados totalmente aromáticos.

De igual modo, el fenantreno experimenta una adición-1,2 en las posiciones 9 y 10 para formar un producto con dos anillos totalmente aromáticos. (Como es menos probable que sean sustituidos, los átomos de carbono en cabeza de puente de los anillos aromáticos fusionados con frecuencia se dejan sin numerar).

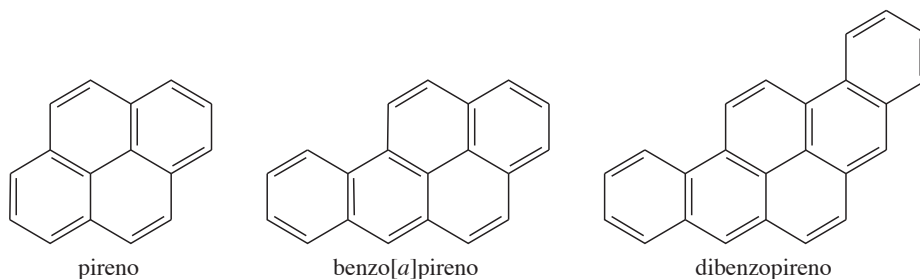


La materia negra en el escape del motor diesel consiste en pequeñas partículas, ricas en hidrocarburos aromáticos polinucleares.

PROBLEMA 16-21

- Dibuje todas las estructuras de Kekulé del antraceno y el fenantreno.
- Proponga mecanismos para las dos reacciones de adición que se muestran arriba.
- En el capítulo 8, la mayor parte de las adiciones de bromo a enlaces dobles dieron productos con la estereoquímica totalmente *anti*. Explique por qué la adición del bromo al fenantreno produce una estereoquímica con una mezcla *sin* y *anti*.
- Cuando el producto del inciso (c) se calienta, se desprende HBr y se forma el 9-bromofenantreno. Proponga un mecanismo para esta dehidrohalogenación.

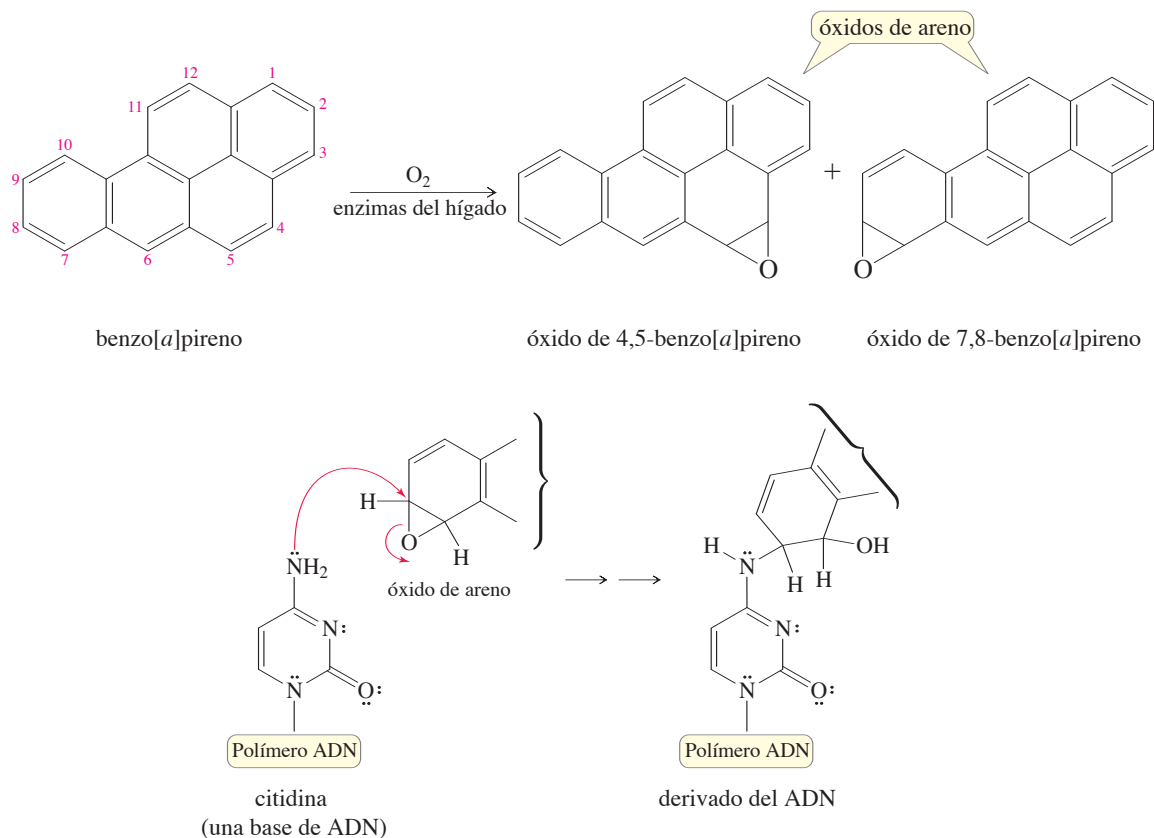
Hidrocarburos aromáticos polinucleares más grandes Hay un gran interés en los hidrocarburos aromáticos polinucleares más grandes, porque se forman en la mayor parte de los procesos de combustión, y muchos de ellos son cancerígenos (capaces de producir cáncer). Por ejemplo, los tres compuestos siguientes existen en el humo del tabaco. Esos compuestos son tan peligrosos que los laboratorios deben contar con instalaciones de contención especiales para trabajar con ellos y, sin embargo, los fumadores exponen sus tejidos pulmonares a ellos cada vez que fuman un cigarro.



El benzo[*a*]pireno en el hollín fue el culpable de una gran cantidad de cánceres de la piel en los niños pequeños que limpiaban las chimeneas en el siglo XVIII. El organismo transforma este compuesto en óxido de 4,5-benzo[*a*]pireno, un epóxido reactivo que forma un enlace covalente con el ADN.

El benzo[*a*]pireno, es uno de los compuestos cancerígenos más estudiados, se forma cuando los compuestos orgánicos participan en una combustión incompleta. Por ejemplo, el benzo[*a*]pireno se encuentra en el hollín de las chimeneas, en los filetes asados y en el humo de cigarro. Mucho antes de que nuestros ancestros aprendieran a usar el fuego, se exponían al benzo[*a*]pireno en el humo y cenizas de los incendios forestales. Sus efectos cancerígenos pare-

cen deberse a su epoxidación para formar óxidos de areno, que pueden ser atacados por sitios nucleofílicos del ADN. Los derivados del ADN que resultan no se pueden transcribir en forma correcta. En la replicación causan errores que producen mutaciones en los genes.



¿Qué se obtiene cuando se sintetiza un hidrocarburo aromático polinuclear extremadamente grande, con millones, o miles de millones de anillos de benceno unidos entre sí? Se obtiene grafito, una de las formas de carbono elemental puro, desde hace mucho tiempo conocida. Veamos cómo la aromaticidad desempeña un papel en la estabilidad de las formas anteriores y nuevas del carbono.

16-11

Alótopos aromáticos del carbono

16-11A Alótopos del carbono: diamante

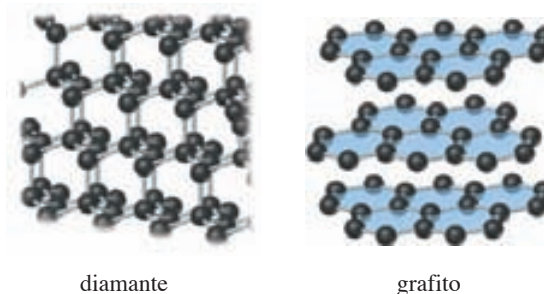
Normalmente, uno no concibe que el carbono elemental sea un compuesto orgánico. En la historia el carbono se conocía en forma de tres **alótopos** (formas elementales con propiedades diferentes): carbón amorfo, diamante y grafito.

El "carbono amorfo" se refiere al carbón vegetal, al hollín, al carbón, y al negro de humo. Esos materiales son, en su mayor parte, formas microcristalinas de grafito. Se caracterizan por sus tamaños pequeños de partícula y gran área superficial, con valencias parcialmente saturadas. Esas pequeñas partículas absorben con facilidad gases y solutos de disoluciones, y forman dispersiones fuertes y estables en los polímeros, como la dispersión del negro de humo en los neumáticos.

El diamante es la sustancia natural más dura que se conoce. Tiene una estructura cristalina que contiene átomos de carbono tetraédricos, unidos entre sí en una red tridimensional (figura 16-15). Esta red se extiende en todo el cristal, por lo que el diamante es en realidad una molécula gigante. Es un aislante eléctrico, porque todos los electrones están firmemente unidos en enlaces sigma (longitud $1.54 \text{ \AA}$, típica de enlaces sencillos $C-C$), y no están disponibles para conducir la corriente eléctrica.

FIGURA 16-15

Estructuras del diamante y el grafito. El diamante es una red de átomos de carbono tetraédricos, unidos en un ordenamiento rígido tridimensional. El grafito consiste en capas planas de anillos aromáticos fusionados.

**16-11B Grafito**

El grafito tiene la estructura plana estratificada que muestra la figura 16-15. Dentro de una capa, todas las longitudes de enlace C—C son 1.415 Å, muy cercana a la longitud de enlace C—C en el benceno (1.397 Å). Entre las capas, la distancia es 3.35 Å, más o menos el doble que el radio de van der Waals del átomo de carbono, pareciendo indicar que hay poco o nada de unión entre las capas. Esas capas se pueden romper y deslizar con facilidad entre sí, haciendo del grafito un buen lubricante. Esta estructura estratificada ayuda también a explicar las propiedades eléctricas excepcionales del grafito: es un buen conductor eléctrico en dirección paralela a las capas, pero resiste las corrientes eléctricas perpendiculares a las capas.

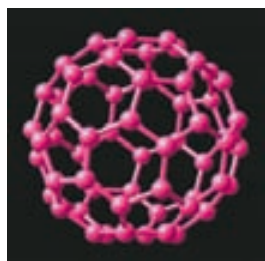
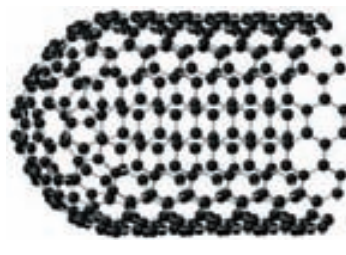
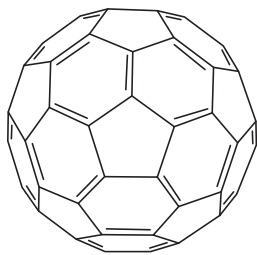
Visualizamos cada capa de grafito como una red casi infinita de anillos aromáticos fundidos. Todas las valencias están satisfechas (excepto en las orillas) por lo que no se necesitan enlaces entre las capas. Sólo las fuerzas de van der Waals mantienen unidas a las capas, lo que concuerda con la capacidad de deslizarse entre sí. Los electrones π dentro de una capa pueden conducir corrientes eléctricas paralelas a la capa, pero los electrones no pueden saltar con facilidad entre las capas, y por eso el grafito resiste corrientes perpendiculares a las capas.

Debido a su aromaticidad, el grafito es un poco más estable que el diamante, y la transición de diamante a grafito es ligeramente exotérmica ($\Delta H^\circ = -2.9$ kJ/mol, o -0.7 kcal/mol). Por fortuna para quienes tienen inversiones en diamantes, la conversión favorable de diamante en grafito es extremadamente lenta. El diamante (3.51 g/cm³) tiene una densidad mayor que la del grafito (2.25 g/cm³), lo que implica que el grafito se podría convertir en diamante bajo presiones muy altas. De hecho, se pueden sintetizar diamantes industriales pequeños, sometiendo al grafito a presiones mayores a 125,000 atm, y temperaturas de alrededor de 3000 °C, usando catalizadores como Cr y Fe.

16-11C Fullerenos

Alrededor de 1985, Kroto, Smalley y Curl (Universidad Rice) aislaron una molécula cuya fórmula es C₆₀, del hollín producido al usar un láser (o un arco eléctrico) para evaporar el grafito. Los espectros moleculares mostraron que el C₆₀ es extremadamente simétrico: sólo tiene un tipo de átomo de carbono, según la espectroscopía de RMN ¹³C (δ 143 ppm) sólo hay dos tipos de enlace (1.39 Å y 1.45 Å). La figura 16-16 muestra la estructura del C₆₀, al que se llamó **buckminsterfullereno** en honor del arquitecto estadounidense R. Buckminster Fuller, cuyos domos geodésicos están formados por anillos similares, de cinco y seis miembros, formando un techo curvo. A veces, a las moléculas de C₆₀ se les llama “esferas bucky” o “bolas bucky”, y a esa clase de compuestos (con C₆₀ y grupos similares de carbono) se les llama **fullerenos**.

Un balón de fútbol tiene la misma estructura que el C₆₀, con cada vértice representando a un átomo de carbono. Todos los átomos de carbono son iguales químicamente. Cada átomo de carbono es una cabeza de puente para dos anillos de seis miembros, y un anillo de cinco miembros. Sólo hay dos tipos de enlace: los enlaces compartidos por un anillo de cinco miembros y uno de seis miembros (1.45 Å), y los compartidos entre dos anillos de seis miembros (1.39 Å). Compare estas longitudes de enlace con un enlace doble típico (1.33 Å), un enlace aromático típico (1.40 Å) y un enlace sencillo típico (1.48 Å entre carbonos sp^2). Parece que los enlaces dobles están algo localizados entre los anillos de seis miembros, como muestra la figura 16-16. Esos enlaces dobles son menos reactivos que los enlaces dobles típicos de los alquenos, pero sí participan en algunas reacciones de adición de los alquenos.

bola bucky (C_{60})

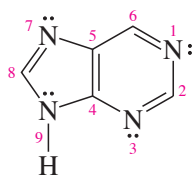
nanotubo de carbono

FIGURA 16-16

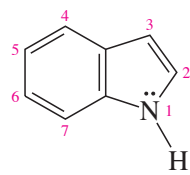
Estructura del C_{60} y de un nanotubo de carbono. Cada carbono en el C_{60} es cabeza de puente para un anillo de cinco miembros y dos anillos de seis miembros. Un nanotubo es un cilindro formado por anillos aromáticos de seis miembros semejantes a los del grafito. El extremo del tubo es la mitad de una esfera C_{60} . Observe la forma en que los anillos de cinco miembros hacen que la estructura se curve en el extremo del tubo.

Los **nanotubos** (figura 16-16) fueron descubiertos alrededor de 1991. Estas estructuras comienzan con la mitad de una esfera C_{60} fusionada a un cilindro formado totalmente por anillos de seis miembros fusionados (como en una capa de grafito). Los nanotubos han despertado gran interés, por ser conductores eléctricos sólo a lo largo de la longitud del tubo, y tienen una enorme relación de resistencia a peso.

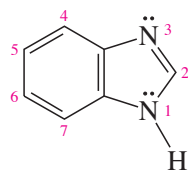
La purina es uno de los muchos compuestos heterocíclicos fusionados, cuyos anillos comparten dos átomos y el enlace entre ellos. Por ejemplo, todos los compuestos siguientes contienen anillos aromáticos heterocíclicos:

16-12**Compuestos heterocíclicos fusionados**

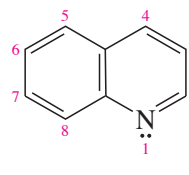
purina



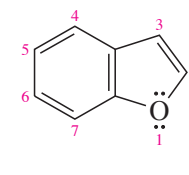
indol



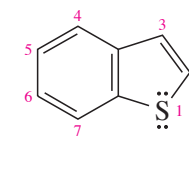
bencimidazol



quinolina

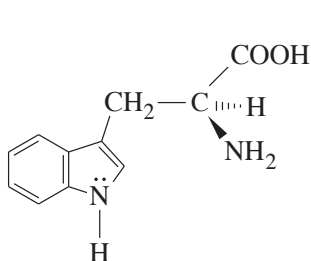


benzofurano

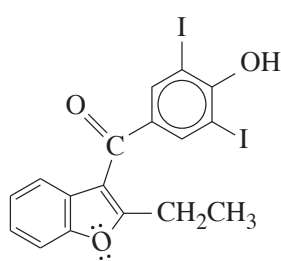


benzotiofeno

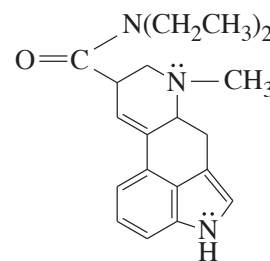
En general, las propiedades de los heterociclos de anillo fusionado son semejantes a las de los heterociclos simples. Los compuestos heterocíclicos fusionados son frecuentes en la naturaleza, y también se usan como fármacos en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades. La figura 16-17 muestra algunos heterociclos fusionados, naturales o sintéticos, que se usan como fármacos.



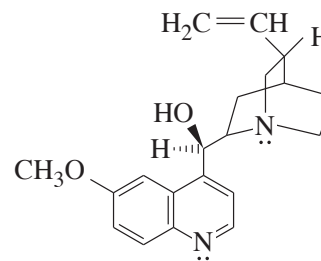
L-triptófano, un aminoácido



benziodarona, un vasodilatador,



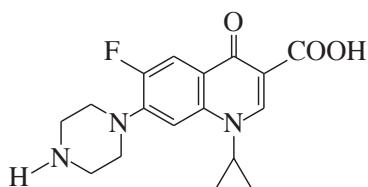
LSD, un alucinógeno



quinina, un fármaco antipalúdico

FIGURA 16-17

Ejemplos de heterociclos fusionados con actividad biológica.



ciprofloxacin

PROBLEMA 16-22

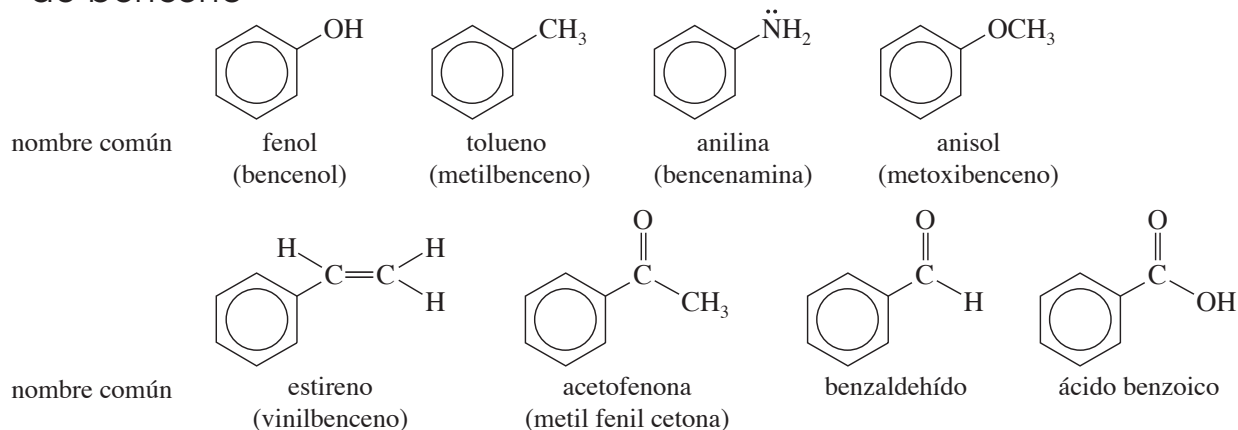
La ciprofloxacin es un miembro de los antibióticos del tipo de la fluoroquinolona.

- ¿Cuáles de sus anillos son aromáticos?
- ¿Cuáles átomos de nitrógeno son básicos?
- ¿Cuáles protones espera usted que aparezcan entre 6 y 8 en un espectro de RMN de protones?

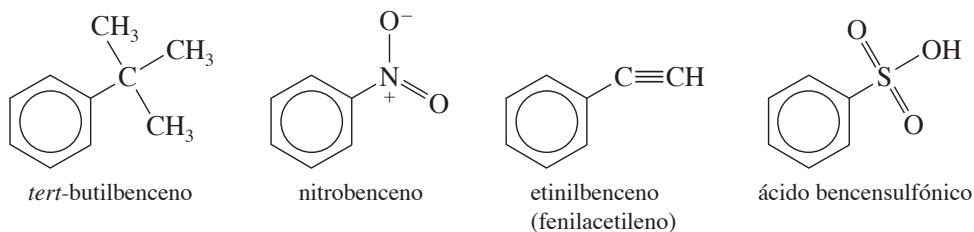
16-13

Nomenclatura de los derivados de benceno

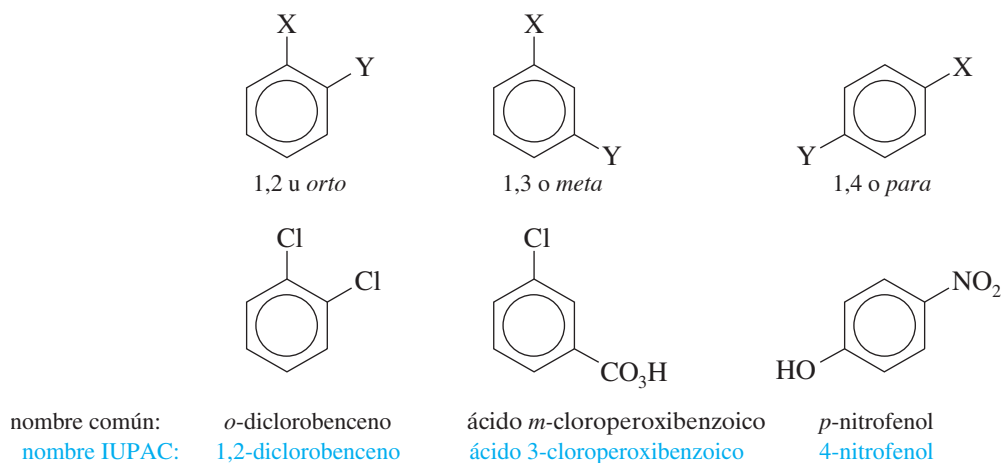
Los derivados del benceno fueron aislados y usados como reactivos industriales desde hace ya más de 100 años. Muchos de sus nombres tienen sus raíces en la tradición histórica de la química. Los siguientes compuestos se suelen llamar por sus nombres comunes históricos, y casi nunca por los nombres sistemáticos de la IUPAC:



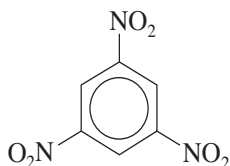
El nombre de muchos compuestos se forma como derivado del benceno, y los sustituyentes se nombran igual que si estuvieran unidos a un alcano.



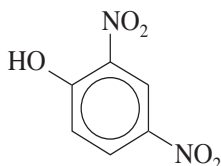
El nombre de los bencenos disustituídos se forma usando los prefijos *orto*, *meta* y *para* con el fin de especificar los patrones de sustitución. Esos términos se abrevian con *o*-, *m*- y *p*-. También se pueden usar números para especificar la sustitución en los bencenos disustituídos.



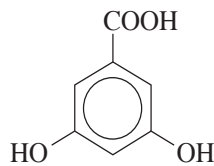
Con tres o más sustituyentes en el anillo de benceno, se usan números para indicar sus posiciones. Se asignan los números como se haría con un ciclohexano sustituido, para dar los números más bajos posibles a los sustituyentes. El átomo de carbono que tiene el grupo funcional que define al nombre básico (como fenol o ácido benzoico) se supone que es C1.



1,3,5-trinitrobenzeno

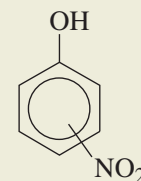


2,4-dinitrofenol

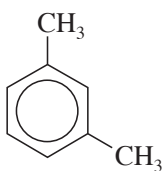


ácido 3,5-dihidroxibenzoico

Si el patrón de sustitución no se conoce o no importa, se puede dibujar una estructura con posiciones ambiguas. Por ejemplo, la siguiente estructura podría representar al *orto*-, *meta*- o *para*-nitrofenol, o posiblemente, una mezcla de esos isómeros.



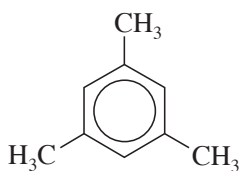
Muchos bencenos disustituídos (y polisustituídos) tienen nombres históricos. Algunos de ellos son confusos, sin relación obvia con la estructura de la molécula.



nombre común:

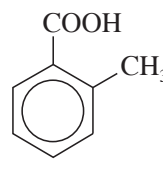
m-xileno

nombre IUPAC: 1,3-dimetilbenceno

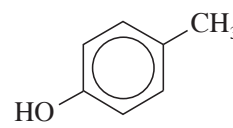


mesitileno

1,3,5-trimetilbenceno

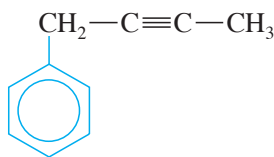
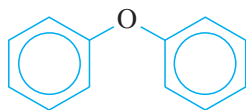
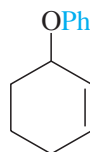
ácido *o*-tolúico

ácido 2-metilbenzoico

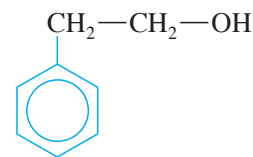
*p*-cresol

4-metilfenol

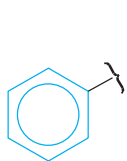
Cuando el nombre del anillo del benceno es como sustituyente de otra molécula, se llama **grupo fenilo**. El grupo fenilo se usa en nombres exactamente de la misma manera como el nombre de un grupo alquilo, y con frecuencia se abrevia con **Ph** (o ϕ) al dibujar una estructura compleja.

o $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$
1-fenil-2-butinoo Ph_2O
éter difenílico

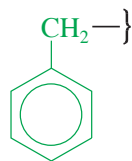
fenoxiciclohexeno

o $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2-eniletanol

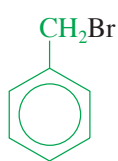
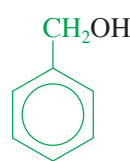
La unidad con siete carbonos formada por un anillo de benceno y un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) se llama con frecuencia **grupo bencilo**. Tenga cuidado para no confundir al *grupo bencilo* (7 carbonos) con el *grupo fenilo* (6 carbonos).



Un grupo fenilo



Un grupo bencilo

bromuro de bencilo
(α -bromotolueno)

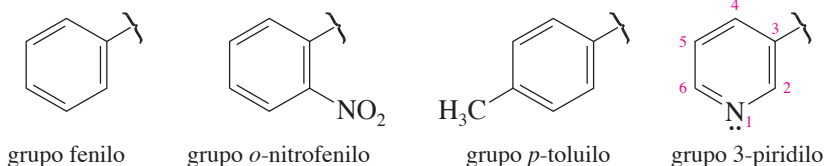
alcohol bencilico

Consejo para resolver problemas

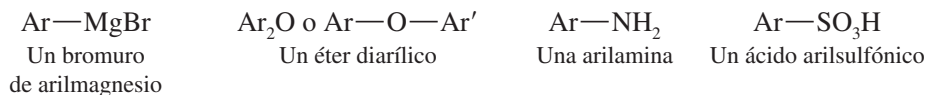
Un anillo de benceno como sustituyente es un **grupo fenilo** (6 carbonos). Un **grupo bencilo** contiene un grupo CH_2 adicional (7 carbonos en total).

A veces, a los hidrocarburos aromáticos se les llama **arenos**. Un **grupo arilo**, que se abrevia **Ar**, es el grupo aromático que queda después de eliminar un átomo de hidrógeno en un anillo aromático. El grupo fenilo, **Ph**, es el grupo arilo más sencillo. El grupo arilo genérico (**Ar**) es el pariente aromático del grupo alquilo genérico, cuyo símbolo es **R**.

Ejemplos de grupo arilo



Ejemplos del uso de un grupo arilo genérico

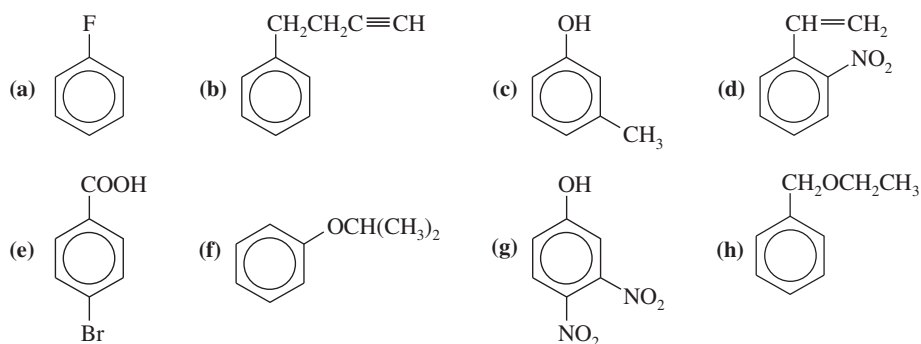


PROBLEMA 16-23

Dibuje y nombre a todos los bencenos clorados que tengan de uno a seis átomos de cloro.

PROBLEMA 16-24

Nombre a los siguientes compuestos:

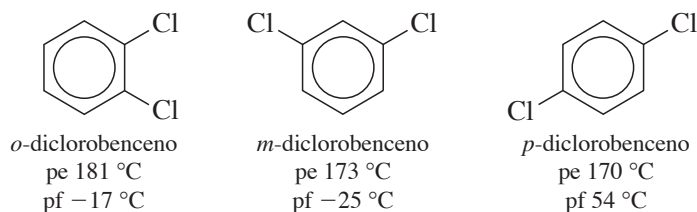


16-14

Propiedades físicas del benceno y sus derivados

Los puntos de fusión, puntos de ebullición y densidades del benceno, y algunos de sus derivados se muestran en la tabla 16-1. Los derivados del benceno tienden a ser más simétricos que los compuestos alifáticos similares, por lo que se empaquetan mejor y forman cristales que tienen mayores puntos de fusión. Por ejemplo, el benceno funde a 6 °C, mientras que el hexano funde a -95 °C. De igual manera, los bencenos disustituídos en posición *para* son más simétricos que sus isómeros en las posiciones *orto* y *meta*, y también se empaquetan mejor para formar cristales que tienen mayores puntos de fusión.

Los puntos de ebullición relativos de muchos derivados del benceno se relacionan con sus momentos dipolares. Por ejemplo, los diclorobencenos tienen puntos de ebullición que siguen sus momentos dipolares. El *p*-diclorobenceno simétrico tiene un momento dipolar cero, y el punto de ebullición más bajo. El *m*-diclorobenceno tiene un pequeño momento dipolar, y un punto de ebullición que es un poco mayor. El *o*-diclorobenceno tiene el mayor momento dipolar y el mayor punto de ebullición. Aun cuando el *p*-diclorobenceno tiene el punto de ebullición mínimo, tiene el punto de fusión máximo entre los diclorobencenos, porque se empaqueta mejor al formar un cristal.



El benceno y otros hidrocarburos aromáticos son un poco más densos que sus análogos no aromáticos, pero siguen siendo menos densos que el agua. Los bencenos halogenados son más

TABLA 16-1

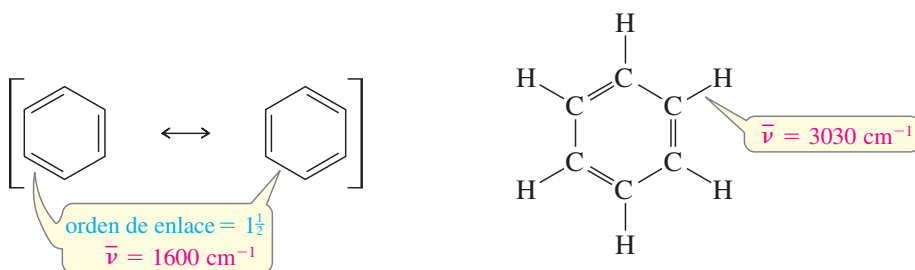
Propiedades físicas de los derivados de benceno

Compuesto	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)
benceno	6	80	0.88
tolueno	-95	111	0.87
etilbenceno	-95	136	0.87
estireno	-31	146	0.91
etnilbenceno	-45	142	0.93
fluorobenceno	-41	85	1.02
clorobenceno	-46	132	1.11
bromobenceno	-31	156	1.49
yodobenceno	-31	188	1.83
nitrobenceno	6	211	1.20
fenol	43	182	1.07
anisol	37	156	0.98
ácido benzoico	122	249	1.31
alcohol bencílico	-15	205	1.04
anilina	-6	186	1.02
<i>o</i> -xileno	-26	144	0.88
<i>m</i> -xileno	-48	139	0.86
<i>p</i> -xileno	13	138	0.86
<i>o</i> -diclorobenceno	-17	181	1.31
<i>m</i> -diclorobenceno	-25	173	1.29
<i>p</i> -diclorobenceno	54	170	1.46

densos que el agua. Los hidrocarburos aromáticos y los compuestos aromáticos halogenados son, en general, insolubles en agua, aunque algunos derivados con grupos funcionales fuertemente polares (fenol, ácido benzoico, etcétera) son moderadamente solubles en agua.

Las bolas de naftalina están compuestas por *p*-diclorobenceno y naftaleno.

Espectroscopia infrarroja (repaso) Los compuestos aromáticos se identifican con facilidad por sus espectros infrarrojos, porque muestran un estiramiento C=C característico alrededor de 1600 cm^{-1} . Es una frecuencia de estiramiento C=C menor que la de los alquenos aislados (1640 a 1680 cm^{-1}) o los dienos conjugados (1620 a 1640 cm^{-1}), porque el orden de enlace aromático sólo es de aproximadamente $1\frac{1}{2}$. Por lo anterior, el enlace aromático es menos rígido que un enlace doble normal, y vibra a una frecuencia menor.

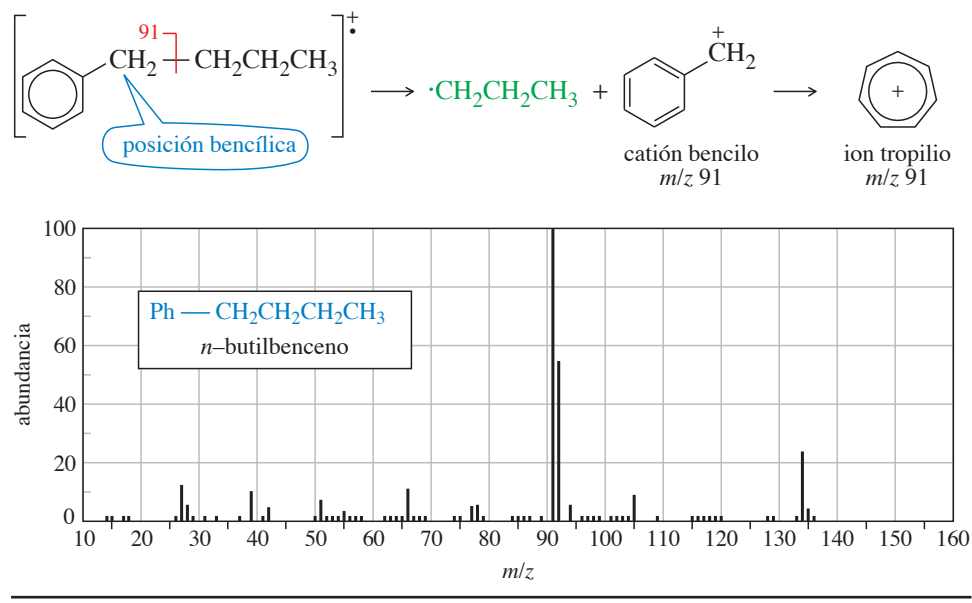


Como los alquenos, los compuestos aromáticos tienen un estiramiento =C-H no saturado justo arriba de 3000 cm^{-1} (normalmente alrededor de 3030 cm^{-1}). La combinación del estiramiento aromático C=C alrededor de 1600 cm^{-1} y el estiramiento =C-H justo arriba de 3000 cm^{-1} , casi no deja lugar a dudas de la presencia de un anillo aromático. Los ejemplos de espectros de los compuestos marcados como 4, 5 y 7 en el capítulo 12 (páginas 536-537) son de compuestos que contienen anillos aromáticos.

Espectroscopia RMN (repaso) En la RMN ^1H , los compuestos aromáticos producen señales que se identifican con facilidad en alrededor de $\delta 7$ y $\delta 8$, fuertemente desprotegidos por la corriente del anillo aromático (sección 13-5B). En el benceno, los protones aromáticos absorben alrededor de $\delta 7.2$. Las señales pueden moverse hacia campos más bajos por la presencia de grupos atractores de densidad electrónica, como el grupo carbonilo, el nitro o el ciano, o hacia campos más altos por la presencia de grupos donadores de densidad electrónica, como el grupo hidroxilo, el alcoxi o el amino.

16-15

Espectroscopia de los compuestos aromáticos



■ FIGURA 16-18

El espectro de masas del *n*-butilbenceno tiene su pico base a m/z 91, que corresponde a la ruptura de un enlace bencílico. Los fragmentos son un catión bencilo y un radical propilo. El catión bencilo se reacomoda para formar el ion tropilio, y es el que se detecta a m/z 91.

Los protones aromáticos no equivalentes en posición *orto* o *meta* se suelen dividir entre sí. Las constantes de desdoblamiento espin-espin son aproximadamente de 8 Hz para los protones *orto*, y de 2 Hz para los *meta*. Las figuras 13-11, 13-18, 13-24, 13-29 y 13-31 muestran espectros de RMN ^1H que corresponden a compuestos aromáticos.

En el espectro RMN ^{13}C los átomos de carbono aromáticos absorben alrededor de δ 120 a δ 150 ppm. Los átomos de carbono de alqueno también pueden absorber en esta región espectral, pero la combinación de espectroscopia RMN ^{13}C con RMN ^1H o IR en general no deja lugar a dudas sobre la presencia de un anillo aromático.

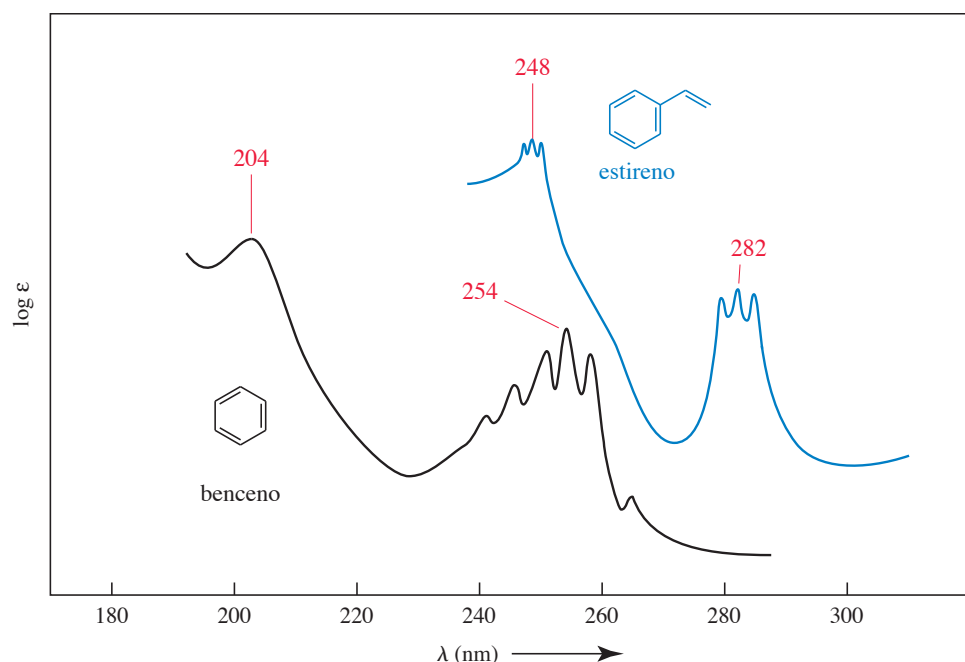
Espectrometría de masas En el espectro de masas, el patrón de fragmentación más común de los derivados de alquilbenceno es la ruptura de un enlace bencílico para producir un catión bencílico, estabilizado por resonancia. Por ejemplo, en el espectro de masas del *n*-butilbenceno (figura 16-18), el pico base está en m/z 91, del catión bencilo. El catión bencilo se puede reordenar y formar el ion aromático tropilio. Con frecuencia, los alquilbencenos producen iones que corresponden al ion tropilio, en m/z 91.

Espectroscopia de ultravioleta Los espectros de ultravioleta de los compuestos aromáticos son bastante distintos de los de los polienos no aromáticos. Por ejemplo, el benceno tiene tres absorciones en la región ultravioleta: una banda intensa en $\lambda_{\text{máx}} = 184 \text{ nm}$ ($\epsilon = 68,000$), una banda moderada en $\lambda_{\text{máx}} = 204 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8800$) y una banda característica de baja intensidad, de absorciones múltiples, centrada aproximadamente en 254 nm ($\epsilon = 200$ a 300). En el espectro UV del benceno, en la figura 16-19, no aparece la absorción a 184 nm , porque las longitudes de onda menores que 200 nm no son detectadas por los espectrómetros UV-visible normales.

Las tres bandas principales en el espectro del benceno corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. La absorción en 184 nm corresponde a la energía de la transición de uno de los dos orbitales moleculares ocupados más altos (HOMO) a uno de los dos orbitales moleculares desocupados más bajos (LUMO). La banda más débil a 204 nm corresponde a una transición “prohibida” que sería imposible de observar si el benceno tuviera siempre una estructura perfectamente hexagonal y no perturbada.

La parte más característica del espectro es la banda centrada en 254 nm , llamada **banda bencenoide**. De tres a seis picos pequeños y agudos (llamados *estructura fina*) suelen aparecer en esta banda. Sus absortividades molares son débiles, en general de 200 a 300. Esas absorciones bencenoides corresponden a transiciones prohibidas adicionales.

Los derivados simples del benceno presentan la mayor parte de las características del benceno, incluyendo la banda moderada en la región de 210 nm , y la banda bencenoide en la región de 260 nm . Los sustituyentes alquilo y halógeno aumentan los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ en unos



■ **FIGURA 16-19**
Espectros ultravioleta del benceno y el estireno.

5 nm, como muestran los ejemplos en la tabla 16-2. Un enlace doble conjugado adicional puede aumentar el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ en unos 30 nm, como se ve en el espectro del estireno, figura 16-19.

TABLA 16-2

Espectros de ultravioleta del benceno y algunos derivados

Compuesto	Estructura	Banda moderada		Banda bencenoide	
		$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ
benceno		204	8,800	254	250
etilbenceno		208	7,800	260	220
<i>m</i> -xileno		212	7,300	264	300
bromobenceno		210	7,500	258	170
estireno		248	15,000	282	740

PROBLEMA 16-25

El espectro UV del 1-fenil-2-propen-1-ol muestra una absorción intensa a 220 nm, y una absorción más débil en 258 nm. Cuando se trata este compuesto con ácido sulfúrico diluido, se rearregla y forma un isómero con una absorción intensa a 250 nm, y una más débil a 290 nm. Sugiera una estructura del producto isómero y proponga un mecanismo para su formación.

16

Glosario

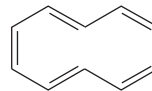
alótropos Formas diferentes de un elemento, que tienen distintas propiedades. Por ejemplo, el diamante, el grafito y los fullerenos son distintas formas alotrópicas de carbono elemental. (p. 731)

anillos fusionados Anillos que comparten un enlace carbono-carbono común, y sus dos átomos de carbono. (p. 729)

anulenos Hidrocarburos cíclicos con enlaces sencillos y dobles alternados. (p. 711)



[6]anuleno (benceno)



[10]anuleno (ciclodcapentaeno)

arenos Hidrocarburos aromáticos, normalmente con base en el anillo de benceno como unidad estructural. (p. 735)

banda bencenoide La banda débil alrededor de 250 a 270 nm en los espectros UV de los compuestos aromáticos bencenoides. Esta banda se caracteriza por absorciones definidas múltiples (estructura fina). (p. 738)

buckminsterfullereno (“bolas bucky”) Un nombre común para la molécula con C_{60} , con la misma simetría que un balón de fútbol. El arreglo de los anillos de cinco y seis miembros es similar a la de un domo geodésico. (p. 732)

compuesto alifático Un compuesto orgánico que no es aromático. (p. 707)

compuesto antiaromático Un compuesto que tiene un anillo continuo de orbitales p , como en un compuesto aromático, pero la deslocalización de los electrones π sobre el anillo aumenta la energía electrónica. (p. 716)

En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana y tener $(4N)$ electrones π , siendo N un entero.

compuesto aromático Un compuesto cíclico que contiene cierta cantidad de enlaces dobles conjugados, caracterizado por una energía de resonancia extraordinariamente grande, (pp. 707, 708, 716)

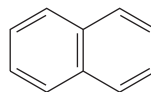
Para ser aromático, todos los átomos de su anillo deben tener orbitales p no hibridados que se traslapen para formar un anillo continuo. En la mayor parte de los casos, la estructura debe ser plana y tener $(4N+2)$ electrones π , siendo N un entero. La deslocalización de los electrones π sobre el anillo da como resultado una disminución de la energía electrónica.

compuesto heterocíclico (heterociclo) Un compuesto cíclico en el que uno o más de los átomos del anillo no es (son) de carbono. (p. 725)

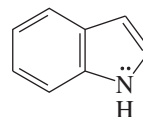
heterociclo aromático: Un compuesto heterocíclico que llena los criterios de aromaticidad y tiene una apreciable energía de resonancia.

compuesto no aromático Ni aromático ni antiaromático; carece del anillo continuo de orbitales p traslapados, necesarios para tener aromaticidad o antiaromaticidad. (p. 716)

compuestos aromáticos polinucleares Compuestos aromáticos con dos o más anillos aromáticos fusionados. El naftaleno es un **hidrocarburo aromático polinuclear** (PAH o PNA por sus siglas en inglés). El indol es un heterociclo aromático polinuclear. (p. 729)



naftaleno



indol

diamante El alótropo del carbono más duro, denso y transparente. El “mejor amigo de una mujer,” según Marilyn Monroe. (p. 731)

energía de resonancia La estabilización adicional que se obtiene por deslocalización, en comparación con una estructura localizada. Para los compuestos aromáticos, la energía de resonancia es la estabilización adicional conferida por la deslocalización de los electrones en el anillo aromático. (p. 709).

estructura de Kekulé Una fórmula estructural clásica de un compuesto aromático, que muestra enlaces dobles localizados. (p. 707)

fullerenos Término genérico común para indicar grupos de carbonos parecidos al C_{60} (buckminsterfullereno) y los compuestos relacionados con ellos. (p. 732)

grupo arilo (se abrevia **Ar**) El grupo aromático que queda después de sacar un átomo de hidrógeno de un anillo aromático; es el equivalente aromático del grupo alquilo genérico (**R**). (p. 735)

grupo bencilo (PhCH_2-) La unidad con siete carbonos formada por un anillo de benceno y un grupo metileno. (p. 735)

grupo fenilo (Ph o ϕ) El anillo de benceno menos un átomo de hidrógeno, cuando se le da nombre como sustituyente de otra molécula. (p. 735)

ion tropilio El catión cicloheptatrienilo. Este catión es aromático (vea los diagramas de energía en la página siguiente), y con frecuencia se encuentra en m/z 91 en los espectros de masas de los alquilbencenos. (p. 722)

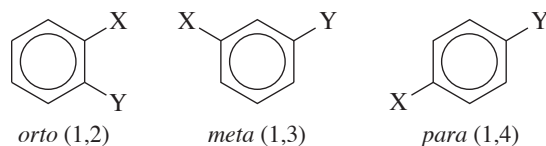
meta Que tiene una relación de 1,3 en un anillo de benceno. (p. 734)

nanotubos Término común para indicar tubos de carbonos, formados por una estructura semejante a la del grafito, de anillos con seis miembros, y que termina en la mitad de una esfera de C_{60} . (p. 753)

orbitales degenerados Orbitales que tienen la misma energía. (p. 712)

orto Que tiene una relación de 1,2 en un anillo de benceno. (p. 734)

para Que tiene una relación de 1,4 en un anillo de benceno. (p. 734)



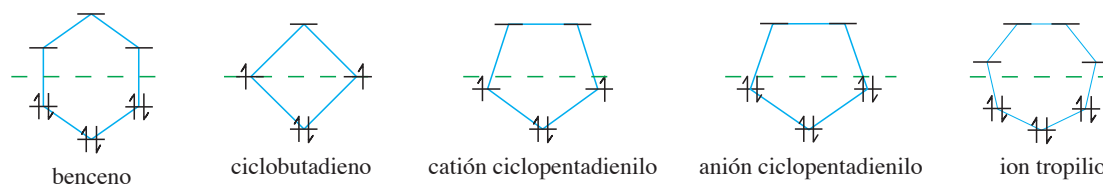
regla de Hückel Una molécula o ion cíclico que tiene un anillo continuo de orbitales p traslapados será

1. aromático, si la cantidad de electrones π es $(4N+2)$, siendo N un entero.

2. antiaromático, si la cantidad de electrones π es $(4N)$, siendo N un entero. (p. 716)

regla del polígono El diagrama de energía de orbitales moleculares para un sistema regular cíclico, completamente conjugado, tiene la misma forma poligonal que el compuesto, con un vértice (todos los orbitales moleculares de enlace) abajo. La línea de no enlace corta por el centro al polígono. (p. 715)

Diagramas de energía



Habilidades especiales para resolver problemas del capítulo 16

1. Ser capaz de construir los orbitales moleculares de un sistema cíclico de orbitales p similar al del benceno y el ciclobutadieno.
2. Aplicar la regla del polígono para dibujar el diagrama de energía de un sistema cíclico de orbitales p , y colocar en él los electrones para mostrar si un determinado compuesto o ion es aromático o antiaromático.
3. Aplicar la regla de Hückel para predecir si un determinado anuleno, heterociclo o ion será aromático, antiaromático o no aromático.
4. Para los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno, determinar si los pares de electrones no enlazados se usan en el sistema aromático, y predecir si el átomo de nitrógeno es una base fuerte o débil.
5. Reconocer a los sistemas aromáticos fusionados, como los hidrocarburos aromáticos polinucleares y los compuestos heterocíclicos fusionados, y aplicar la teoría de los compuestos aromáticos para explicar sus propiedades.
6. Dar nombre a los compuestos aromáticos y dibujar sus estructuras, de acuerdo con sus nombres.
7. Usar espectros de IR, RMN, UV y de masas para determinar las estructuras de los compuestos aromáticos. Dado un compuesto aromático, predecir cuáles serán las propiedades importantes de sus espectros.

Problemas de estudio

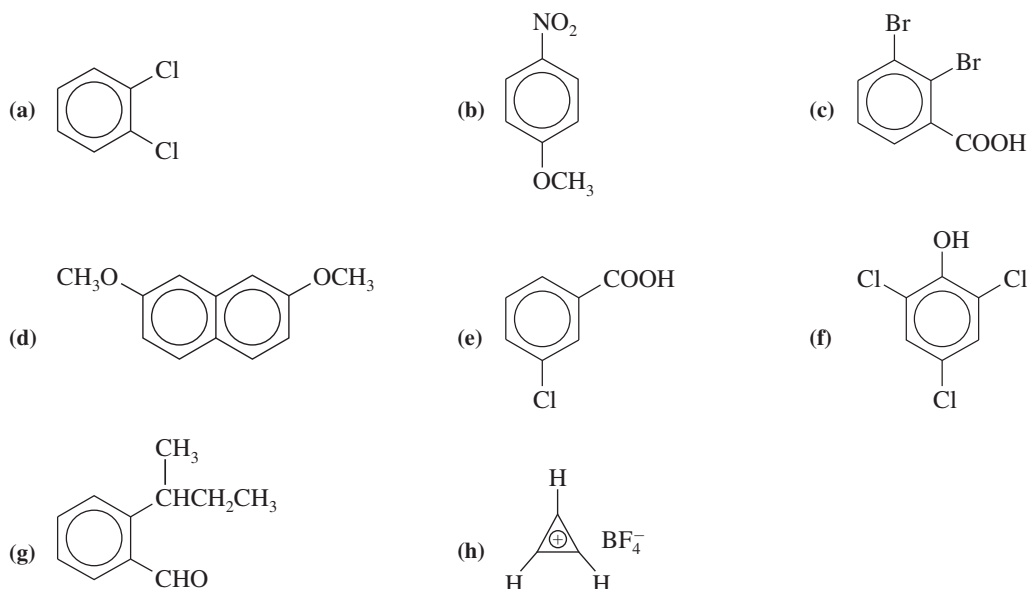
16-26 Defina cada término y escriba un ejemplo.

- | | | |
|--|---|---|
| (a) un compuesto heterocíclico aromático | (b) un compuesto antiaromático | (c) una estructura de Kekulé |
| (d) un anuleno | (e) orbitales degenerados | (f) la regla del polígono |
| (g) un heterociclo polinuclear aromático | (h) anillos fusionados | (i) un hidrocarburo polinuclear aromático |
| (j) la banda bencenoide en UV | (k) una capa de orbitales moleculares llena | (l) la regla de Hückel |
| (m) energía de resonancia | (n) un grupo arilo | (o) un benceno <i>meta</i> -disustituido |
| (p) alótropos del carbono | (q) un fullereno | (r) un compuesto alifático |

16-27 Dibuje la estructura de cada compuesto.

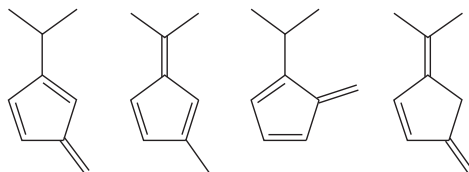
- | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| (a) <i>o</i> -nitroanisol | (b) 2,4-dimetoxifenol | (c) ácido <i>p</i> -aminobenzoico |
| (d) 4-nitroanilina | (e) <i>m</i> -clorotolueno | (f) <i>p</i> -divinilbenceno |
| (g) <i>p</i> -bromoestireno | (h) 3,5-dimetoxibenzaldehído | (i) cloruro de tropilio |
| (j) ciclopentadienuro de sodio | (k) 2-fenilpropan-1-ol | (l) éter bencil metílico |
| (m) ácido <i>p</i> -toluensulfónico | (n) <i>o</i> -xileno | (o) 3-bencilpiridina |

16-28 Escriba el nombre de los siguientes compuestos:

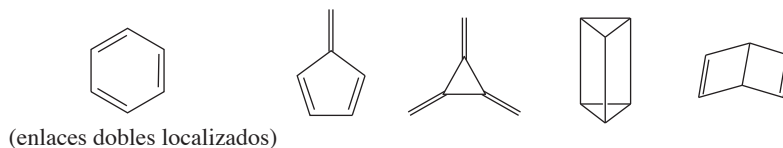


16-29 Dibuje e indique el nombre de todos los metil-, dimetil- y trimetilbencenos.

16-30 Uno de los hidrocarburos siguientes es mucho más ácido que los demás. Indique cuál es y explique por qué es excepcionalmente ácido.

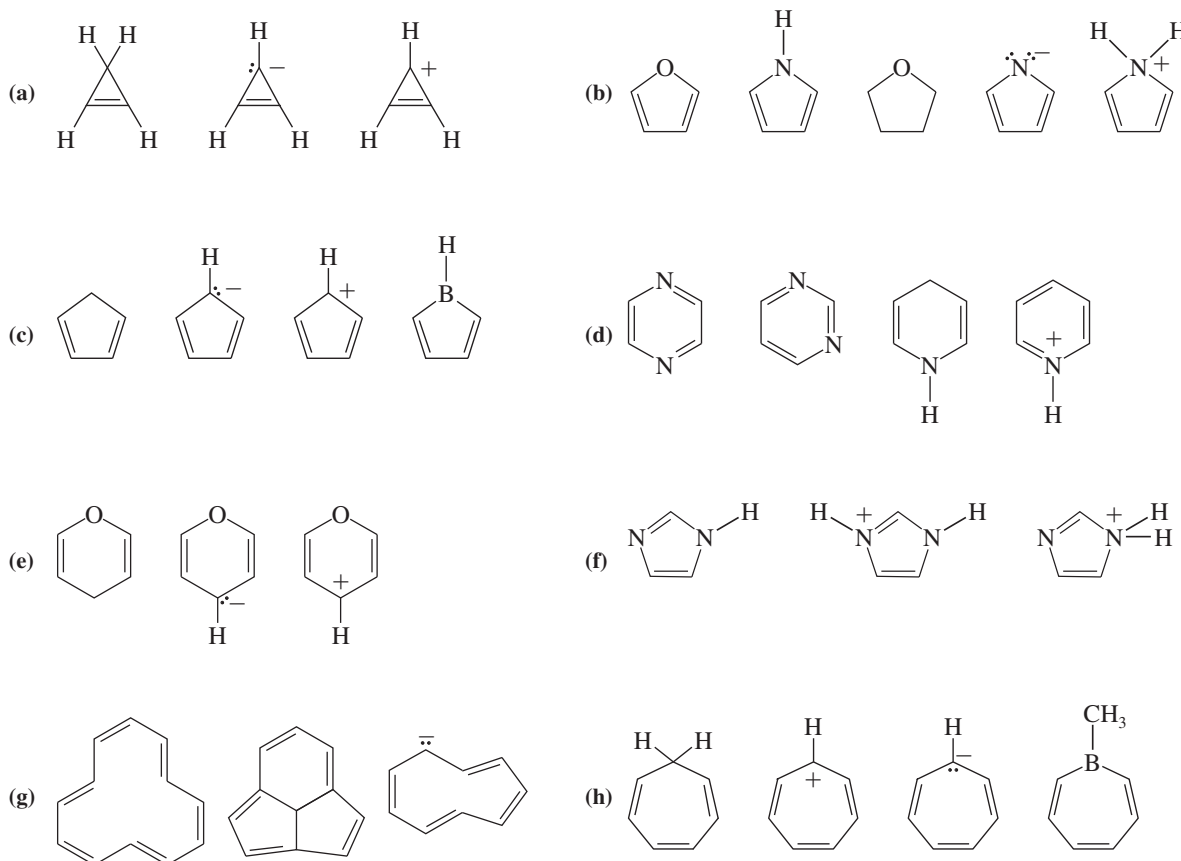


16-31 En los tiempos de Kekulé no se conocía el ciclohexano y no había pruebas de que el benceno fuera un anillo de seis miembros. La determinación de la estructura se basó mucho en las cantidades conocidas de los bencenos monosustituidos y disustituidos, así como en el conocimiento de que el benceno no reacciona como un alqueno normal. Las siguientes estructuras C_6H_6 fueron las candidatas más probables:

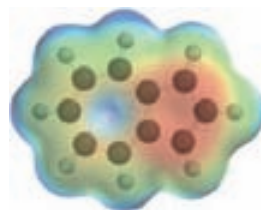
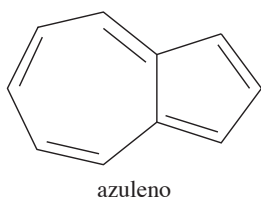


- (a) Indique dónde están los seis átomos de hidrógeno en cada estructura.
- (b) Para cada estructura, dibuje todos los derivados monobromados posibles (C_6H_5Br) que resultarían de sustituir al azar un hidrógeno por un bromo. Se sabía que el benceno sólo tiene un derivado monobromado.
- (c) Para cada estructura que sólo tenía un derivado monobromado en el inciso (b), dibuje todos los derivados dibromados posibles. Se sabía que el benceno tiene tres derivados dibromados, pero no se conocía entonces la teoría de la resonancia.
- (d) Determine cuál estructura fue la más consistente con lo que se conocía del benceno en esos tiempos: el benceno produce un derivado monobromado y tres derivados dibromados, y que eran negativas todas las pruebas químicas para un alqueno.
- (e) La estructura que se consideraba como más probable para el benceno se llamaba *benceno de Ladenburg*, en honor al químico que la propuso. ¿Qué factores harían que el benceno de Ladenburg sea relativamente inestable, en contraste con la estabilidad observada en el benceno real?

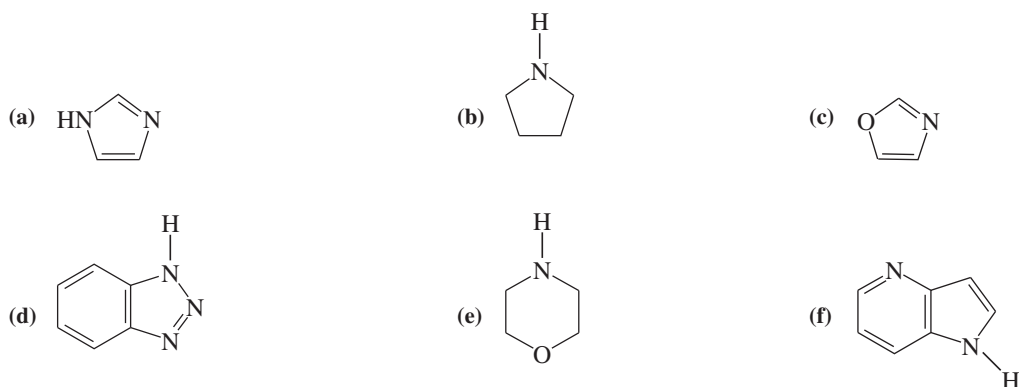
16-32 Las moléculas e iones siguientes se agrupan por estructuras similares. En cada una, indique si es aromática, antiaromática o no aromática. Para las especies aromáticas y antiaromáticas, indique la cantidad de electrones pi en el anillo.



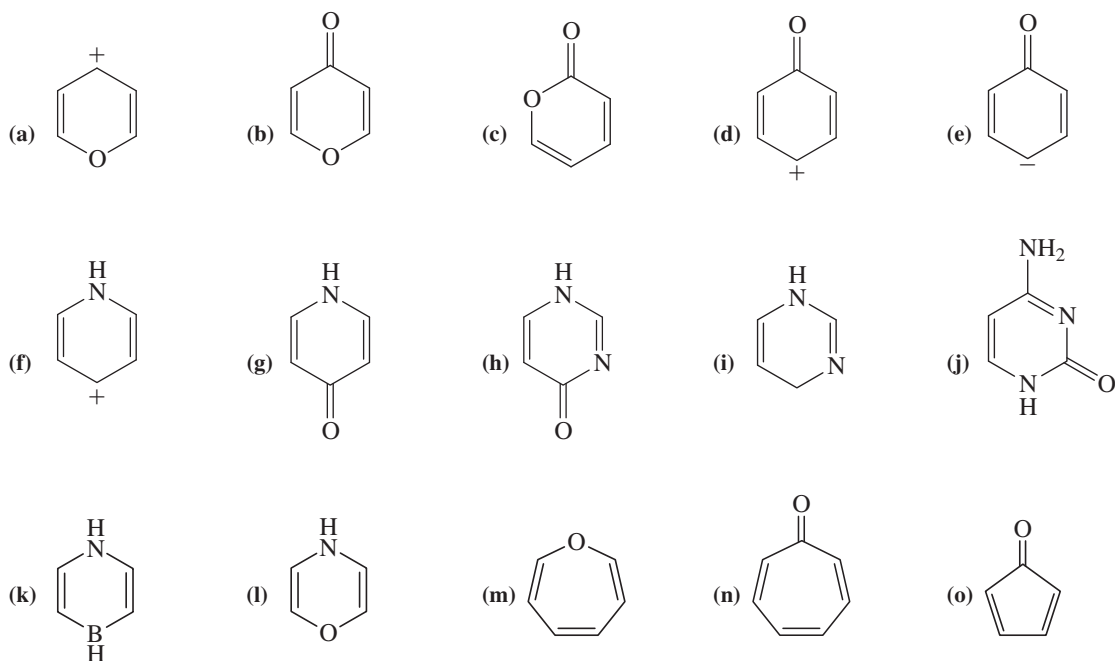
16-33 El azuleno es un hidrocarburo de un color azul profundo, con energía de resonancia de 205 kJ/mol (49 kcal/mol). Tiene diez electrones pi, por lo que se puede considerar como un anillo aromático grande. Su mapa de potencial electrostático muestra que un anillo es muy rico en electrones (rojo) y el otro es pobre en electrones (azul). El momento dipolar es excepcionalmente grande (1.0 D) para un hidrocarburo. Muestre cómo podría producirse esta separación de cargas.



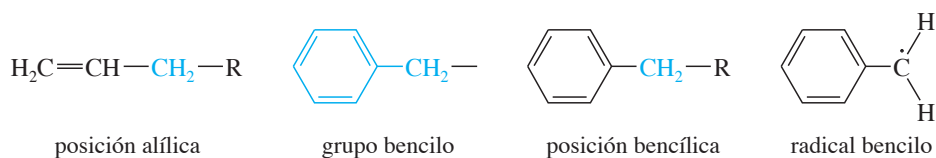
- 16-34** Cada uno de los heterociclos siguientes contiene uno o más átomos de nitrógeno. Para cada átomo de nitrógeno, indique si es fuertemente básico o débilmente básico, de acuerdo con la disponibilidad de su par de electrones no enlazados.



- *16-35** Algunos de los compuestos siguientes tienen propiedades aromáticas, y otros no.
1. Indique cuáles probablemente sean aromáticos y explique por qué son aromáticos.
 2. Indique cuáles átomos de nitrógeno son más básicos que el agua y cuáles son menos básicos.



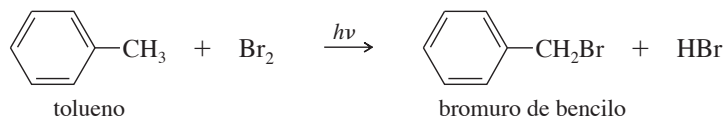
- *16-36** El anillo de benceno altera la reactividad de un grupo vecino en la *posición bencílica* en forma muy semejante a como un enlace doble altera la reactividad de los grupos en la *posición alílica*.



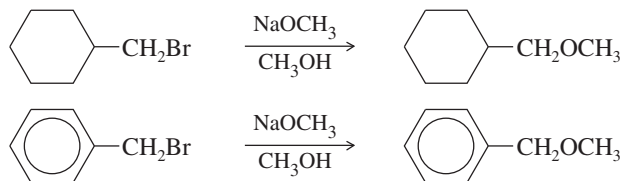
Todos los cationes, aniones y radicales bencílicos son más estables que los compuestos alquílicos intermediarios simples.

- (a) Use formas de resonancia para mostrar la deslocalización (sobre cuatro átomos de carbono) de la carga positiva, el electrón no apareado, y la carga negativa del catión, el radical y el anión bencilo.

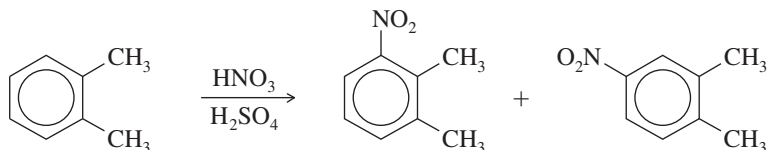
- (b) El tolueno reacciona con el bromo en presencia de la luz, formando bromuro de bencilo. Proponga un mecanismo para esta reacción.



- (c) ¿Cuál de las siguientes reacciones tendrá la mayor rapidez y producirá el mejor rendimiento? Dibuje el estado de transición para explicar su respuesta.

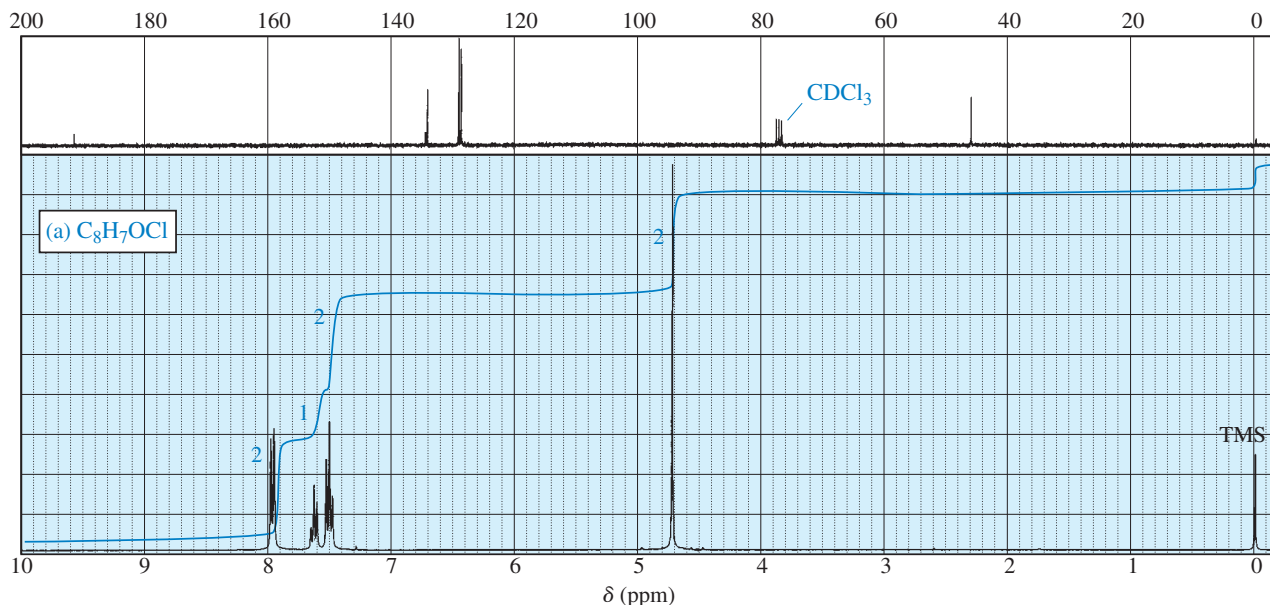


- 16-37** Antes de que se inventara la espectroscopia, el *método absoluto de Körner* se usaba para determinar si un derivado disustituido del benceno era el isómero *orto*, *meta* o *para*. El método de Körner consiste en adicionar un tercer grupo (con frecuencia, un grupo nitró) y determinar cuántos isómeros se forman. Por ejemplo, cuando se nitró el *o*-xileno (con un método que se describirá en el capítulo 17), se forman dos isómeros.

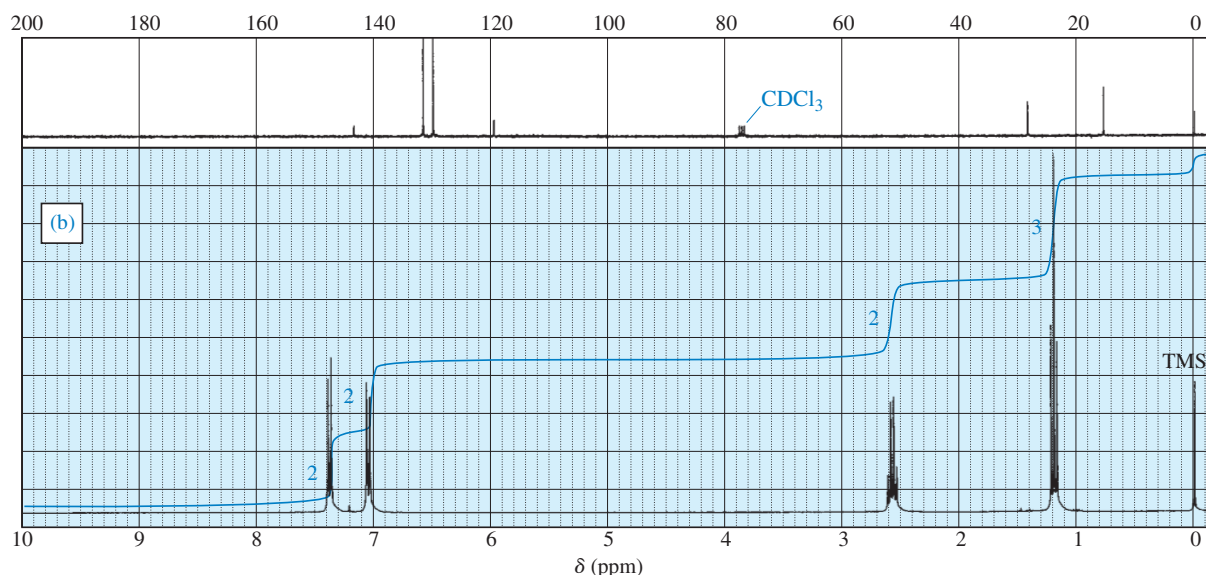


- (a) ¿Cuántos isómeros se forman por la nitración del *m*-xileno?
 (b) ¿Cuántos isómeros se forman por la nitración del *p*-xileno?
 (c) Un investigador aisló, hace un siglo, un compuesto aromático con fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_2$. Lo nitró con cuidado y purificó tres isómeros de fórmula $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$. Proponga estructuras para el compuesto original y los tres derivados nitrados.

- 16-38** Para cada espectro de RMN proponga una estructura consistente con el espectro y con la información adicional que se proporciona.
 (a) El análisis elemental indica que la fórmula molecular es $\text{C}_8\text{H}_7\text{OCl}$. El espectro IR muestra una absorción moderada a 1602 cm^{-1} y una absorción fuerte a 1690 cm^{-1} .

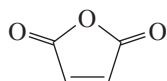


(b) El espectro de masas muestra un ion molecular doble, con relación 1:1, a m/z 184 y 186.



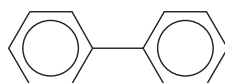
16-39 Recuerde (de la sección 16-10) que a veces dos posiciones del antraceno reaccionan más como polienos que como compuestos aromáticos.

- (a) Dibuje una estructura de Kekulé que muestre la forma en que las posiciones reactivas del antraceno son los extremos de un dieno, y entonces son adecuadas para una reacción de Diels-Alder.
- (b) La reacción de Diels-Alder del antraceno con anhídrido maleico es un experimento frecuente en el laboratorio de química orgánica. Indique cuál será el producto de esta reacción de Diels-Alder.



anhídrido maleico

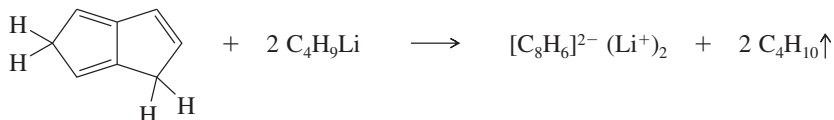
16-40 El bifenilo tiene la estructura siguiente:



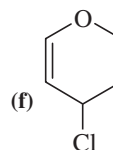
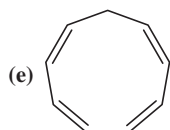
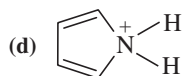
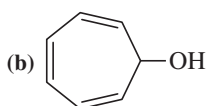
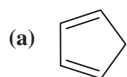
bifenilo

- (a) El bifenilo ¿es un hidrocarburo aromático polinuclear (fusionado)?
- (b) ¿Cuántos electrones pi hay en los dos anillos aromáticos del bifenilo? ¿Cómo se compara este número con el que hay en el naftaleno?
- (c) El calor de hidrogenación del bifenilo es unos 418 kJ/mol (100 kcal/mol). Calcule la energía de resonancia del bifenilo.
- (d) Compare la energía de resonancia del bifenilo con la del naftaleno, y con la de dos anillos de benceno. Explique la diferencia en las energías de resonancia del naftaleno y del bifenilo.

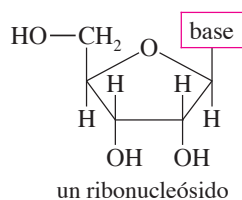
16-41 Los aniones de hidrocarburos son raros, y los dianiones de los hidrocarburos son aún más raros. El hidrocarburo siguiente reacciona con dos equivalentes de butil litio para formar un dianión con fórmula $[\text{C}_8\text{H}_6]^{2-}$. Proponga una estructura para este dianión y sugiera por qué se forma con tanta facilidad.



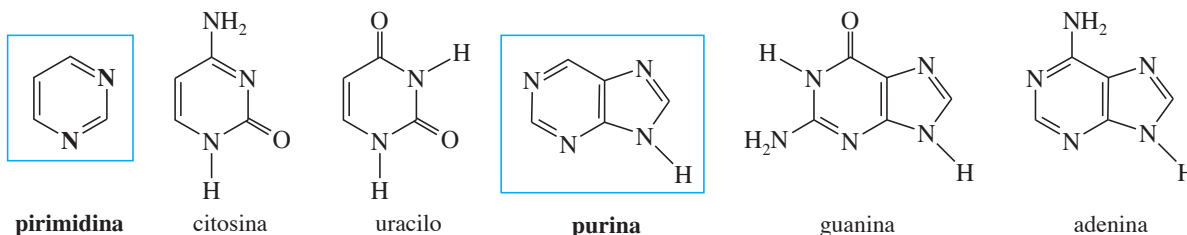
16-42 ¿Cómo convertiría los compuestos siguientes en compuestos aromáticos?



- *16-43** Los ribonucleósidos que forman el ácido ribonucleico (ARN) están formados por D-ribosa (un azúcar) y cuatro “bases” heterocíclicas. La estructura general de un ribonucleósido es

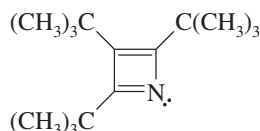


Las cuatro bases heterocíclicas son citosina, uracilo, guanina y adenina. La citosina y el uracilo se llaman *bases de pirimidina*, porque sus estructuras se parecen a la de pirimidina. La guanina y la adenina se llaman *bases de purina*, porque sus estructuras se parecen a la de la purina.



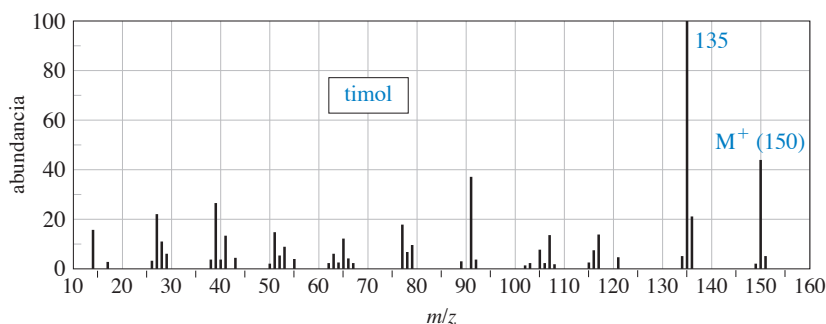
- Determine cuáles anillos de estas bases son aromáticos.
- Indique cuáles átomos de nitrógeno son básicos.
- ¿Algunas de esas bases forman con facilidad tautómeros que sean aromáticos? (Imagine un protón que se mueve del nitrógeno a un grupo carbonilo para formar un derivado fenólico).

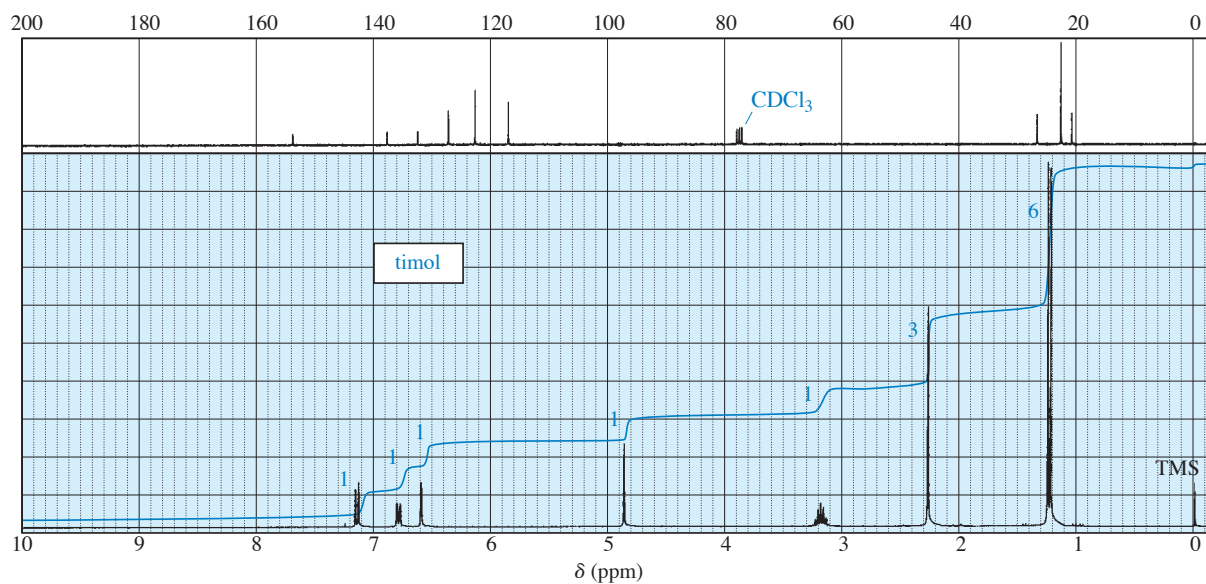
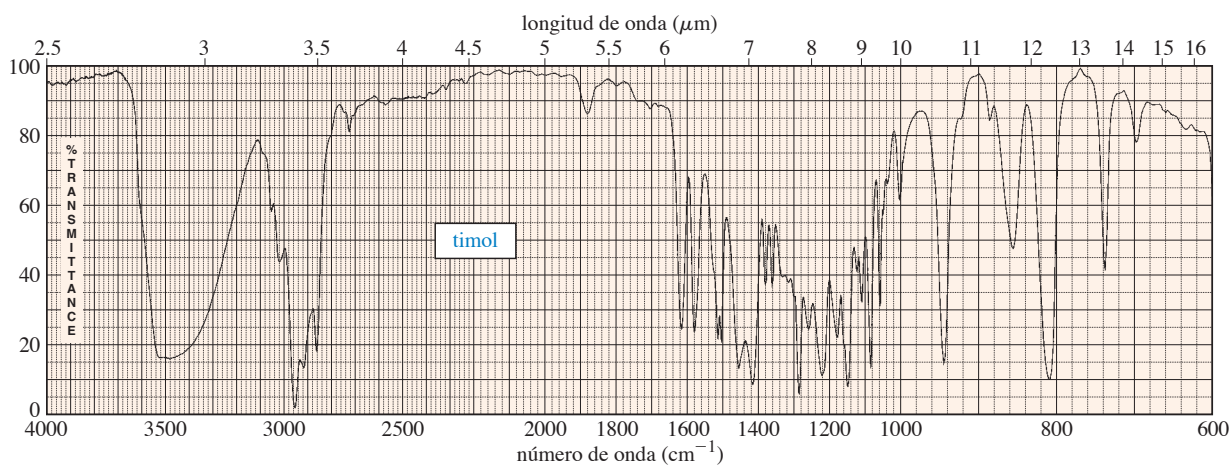
- *16-44** Examine el compuesto siguiente que se ha sintetizado y caracterizado:



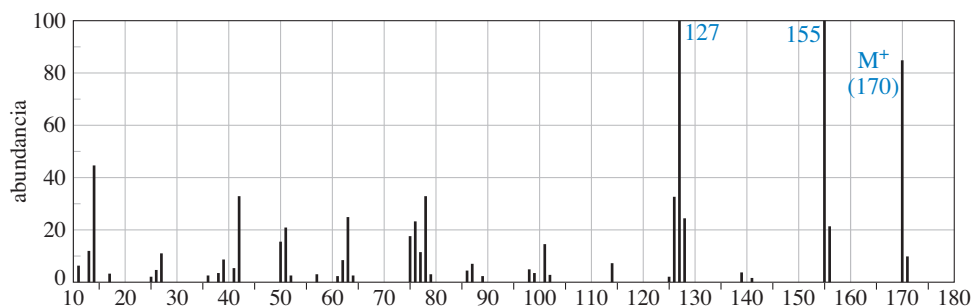
- Suponiendo que esta molécula sea totalmente conjugada ¿espera que sea aromática, antiaromática o no aromática?
- ¿Por qué se sintetizó esta molécula con sustituyentes *ter*-butilo?, ¿por qué no mejor formar el compuesto no sustituido y estudiarlo?
- ¿Espera que el átomo de nitrógeno sea básico? Explique por qué.
- A temperatura ambiente, el espectro de RMN muestra sólo dos singletes, con relación 1:2. La señal menor permanece inalterada a todas las temperaturas. Cuando la temperatura baja a $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$, la señal más grande se ensancha y se separa formando dos nuevos singletes, uno a cada lado del desplazamiento químico original. A $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ el espectro consiste en tres singletes separados, con áreas 1:1:1. Explique qué indican estos datos de RMN acerca de los enlaces en esta molécula. ¿Cómo concuerda su conclusión, basada en los datos de RMN, con su respuesta en el inciso (a)?

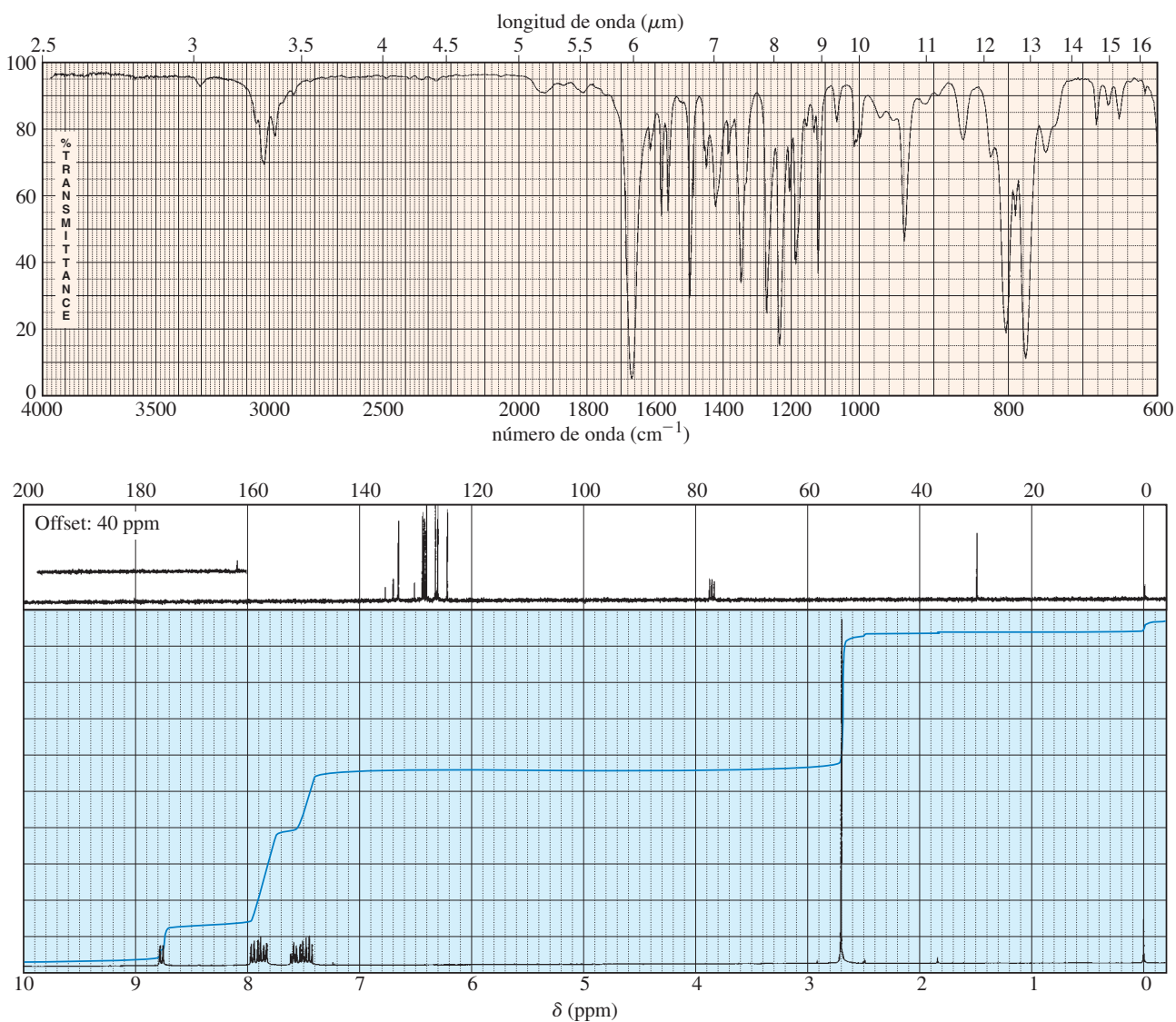
- 16-45** Una alumna encontró un viejo frasco con la etiqueta de “timol,” en el almacén. Después de notar un olor agradable, obtuvo los siguientes espectros de masas, IR y RMN. El pico de RMN a $\delta 4.8$ desaparece al agitar con D_2O . Proponga una estructura para el timol y vea si su estructura es consistente con los espectros. Proponga una fragmentación para explicar el pico del espectro de masa en m/z 135 y demuestre por qué el ion que resulta es relativamente estable.



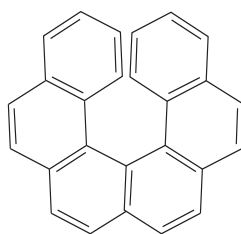


***16-46** Un compuesto desconocido produce los siguientes espectros de masas, IR y RMN. Proponga una estructura e indique por qué es consistente con los espectros. Muestre las fragmentaciones que producen los picos prominentes a m/z 127 y 155 en el espectro de masas.



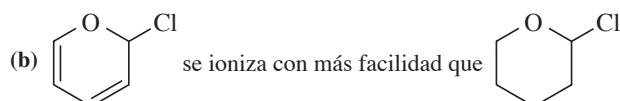
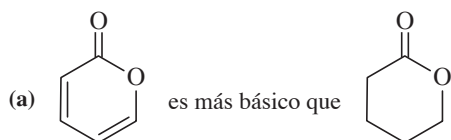


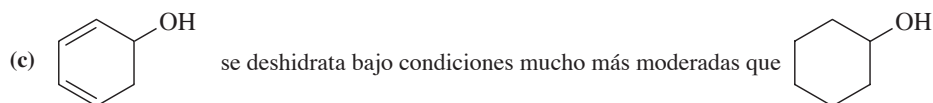
- *16-47** El hexaheliceno parece un mal candidato para tener actividad óptica, porque todos sus átomos de carbono tienen hibridación sp^2 , y por ser presumiblemente plano. Sin embargo, se ha sintetizado el hexaheliceno y se separó en enantiómeros. Su rotación óptica es enorme: $[\alpha]_D = 3700^\circ$. Explique por qué el hexaheliceno es ópticamente activo y trate de explicar por qué la rotación es tan grande.



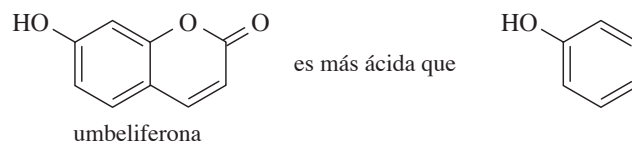
hexaheliceno

- 16-48** A continuación se representan cuatro compuestos. Esos compuestos reaccionan con más rapidez, o reaccionan con constantes de equilibrio más favorables que compuestos similares con sistemas menos conjugados. En cada caso explique la mayor reactividad.

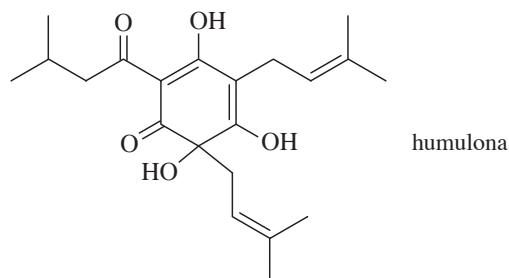




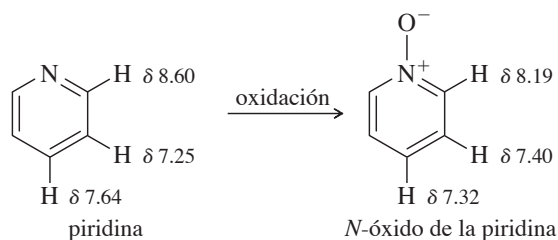
(d) La umbeliferona (7-hidroxycumarina) es un producto vegetal común, que se usa en las lociones de filtro solar.



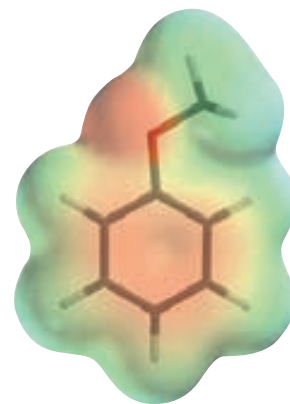
16-49 Durante la fermentación de la cerveza se agrega lúpulo como fuente de los saborizantes amargos llamados alfa-ácidos o humulonas. La humulona, una de las principales humulonas del lúpulo, se usa como un bacteriostático que puede resistir la esterilización en autoclave conservando su efecto bacteriostático. ¿Es aromática la humulona?



16-50 Los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la piridina, en resonancia magnética nuclear, se indican abajo. Son desplazamientos químicos aromáticos típicos, excepto que los protones *orto* (en el carbono unido al nitrógeno) están desprotegidos a $\delta 8.60$. Con un oxidante adecuado (por ejemplo, un peroxiácido) se puede agregar un átomo de oxígeno a la piridina para obtener el *N*-óxido de la piridina. El efecto de este átomo de oxígeno adicionado es para desplazar los protones *orto* a *campo alto*, de $\delta 8.60$ a $\delta 8.19$. Los protones *meta* se desplazan a *campo bajo* de $\delta 7.25$ a $\delta 7.40$. Los protones *para* se desplazan a *campo alto*, de $\delta 7.64$ a $\delta 7.32$. Explique este curioso efecto, desplazando algunos protones a campo alto y otros a campo bajo.



17

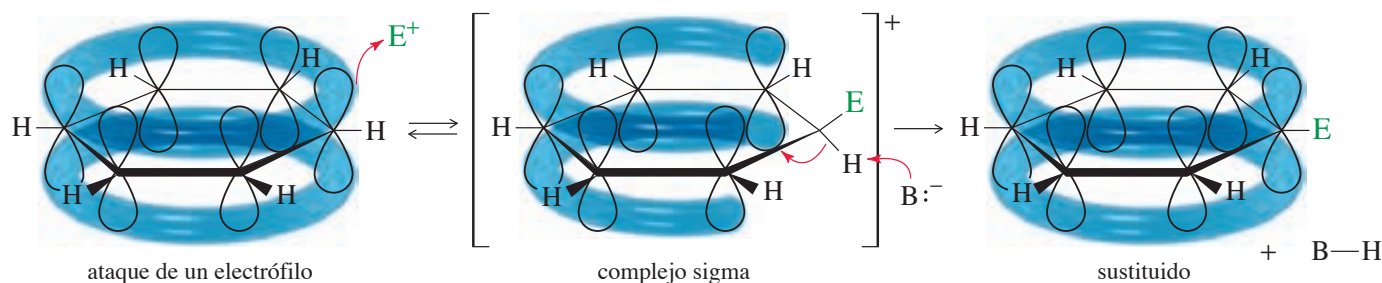
REACCIONES DE
LOS COMPUESTOS
AROMÁTICOS

Mapa de potencial electrostático del anisol

Los compuestos aromáticos experimentan muchas reacciones, pero son relativamente pocas las que afectan las uniones con el anillo aromático mismo. La mayor parte de esas reacciones son características de los compuestos aromáticos. Gran parte de este capítulo trata sobre la *sustitución electrofílica aromática*, el mecanismo más importante que está involucrado en las reacciones de los compuestos aromáticos. Muchas reacciones del benceno y sus derivados se explican con variaciones menores de la sustitución electrofílica aromática. Aquí se estudiarán algunas de ellas, y luego se verá la forma en la que los sustituyentes presentes en el anillo influyen sobre su reactividad frente a la sustitución electrofílica aromática, y la regioquímica que se observa en los productos. También se estudiarán otras reacciones de los compuestos aromáticos, incluyendo la sustitución nucleofílica aromática, las reacciones de adición, las reacciones en las cadenas laterales y las reacciones características que presentan los fenoles.

Al igual que un alqueno, el benceno tiene densidades de electrones π que se encuentran por arriba y por abajo de la estructura plana formada por los enlaces sigma. Aunque los electrones π del benceno se encuentran dentro de un sistema aromático estable, están disponibles para atacar a un electrófilo fuerte para formar un carbocatión. Este carbocatión, estabilizado por resonancia, se llama **complejo sigma**, porque el electrófilo está unido con el anillo de benceno mediante un nuevo enlace sigma.

17-1

Sustitución
electrofílica
aromática

El complejo sigma (que también se llama *ion arenio*) no es aromático, porque el carbono que presenta una hibridación sp^3 interrumpe el anillo de orbitales p . La pérdida de la aromaticidad contribuye a la naturaleza altamente endotérmica de este primer paso. El complejo sigma se vuelve a convertir en un compuesto aromático, ya sea por un paso inverso al primero (y regresando a los reactivos), o bien perdiendo el protón que está en el átomo de carbono tetraédrico sp^3 , formándose el producto de la sustitución aromática.

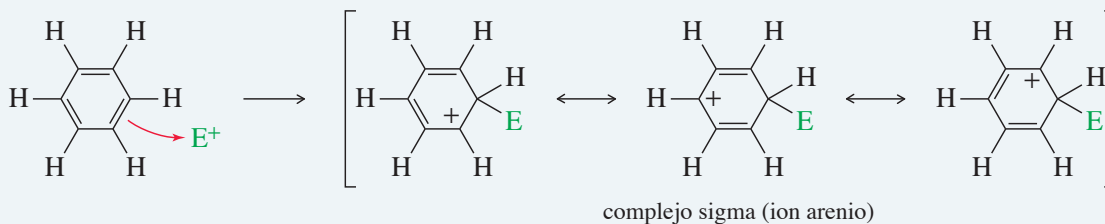
La reacción global es la *sustitución* de un protón (H^+) por un electrófilo (E^+) en el anillo aromático; es la **sustitución electrofílica aromática**. Este tipo de reacciones incluye sustitución

ciones por una gran variedad de reactivos electrofílicos. Como permite introducir grupos funcionales en forma directa al anillo aromático, la sustitución electrofílica aromática es el método más importante para llevar a cabo la síntesis de los compuestos aromáticos sustituidos.

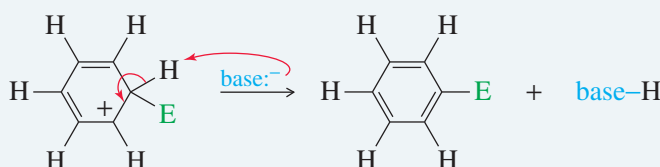
MECANISMO CLAVE 17-1

Sustitución electrofílica aromática

Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



Paso 2: la pérdida de un protón regenera la aromaticidad y forma el producto de sustitución.

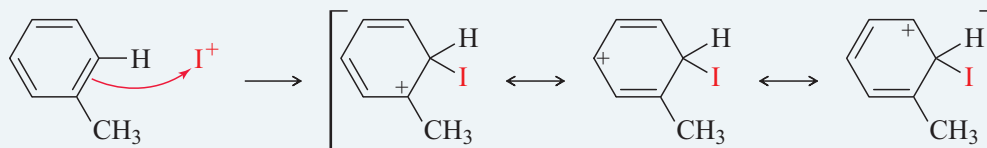


EJEMPLO: Yodación del tolueno

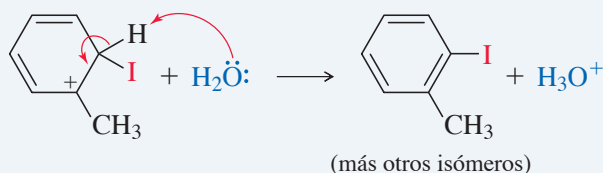
Paso preliminar: formación del electrófilo, I^+ (el catión yodo).



Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



Paso 2: la desprotonación regenera la aromaticidad y forma el producto de sustitución.



PROBLEMA 17-1

El paso 2 de la yodación del benceno muestra que el agua actúa como una base y abstrae un protón del complejo sigma. No hemos considerado la posibilidad de que el agua actúe como un nucleófilo y ataque al carbocatión, como en la adición electrofílica a un alqueno. Dibuje la reacción que sucedería si el agua reaccionara como un nucleófilo y se adicionara al carbocatión. Explique por qué este tipo de adición se observa rara vez.

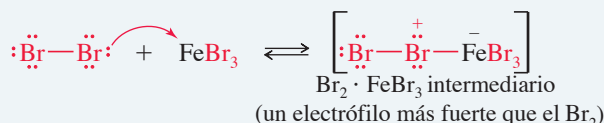
17-2

Halogenación
del benceno

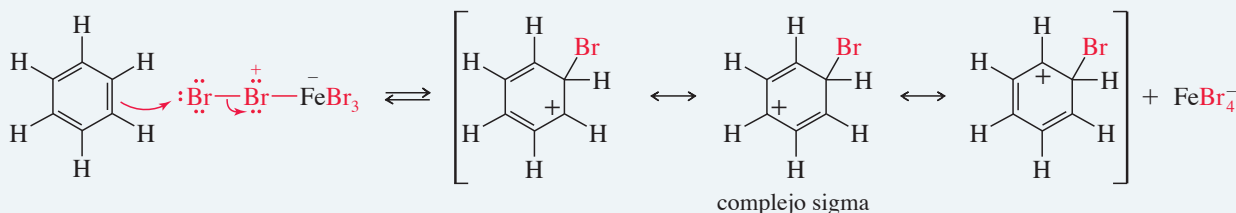
Bromación del benceno La bromación sigue el mecanismo general de sustitución electrofílica aromática. El bromo mismo no es lo suficientemente electrofílico para reaccionar con el benceno, y es difícil la formación del Br^+ . Sin embargo, un ácido de Lewis fuerte, como el FeBr_3 cataliza la reacción formando un complejo con el Br_2 , el cual reacciona como el Br^+ . El bromo dona un par de electrones al FeBr_3 , con lo cual se forma un electrófilo más fuerte en el que se encuentra un enlace $\text{Br}-\text{Br}$ debilitado, y con una carga parcial positiva en uno de los átomos de bromo. El ataque mediante el benceno forma el complejo sigma. El ion bromuro del FeBr_4^+ actúa como una base débil para abstraer un protón del complejo sigma, y forma el producto aromático y HBr regenerando el catalizador.

MECANISMO 17-2 Bromación del benceno

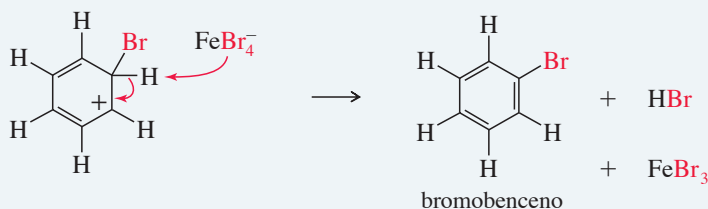
Paso 1: formación de un electrófilo más fuerte.



Paso 2: ataque electrofílico y formación del complejo sigma.

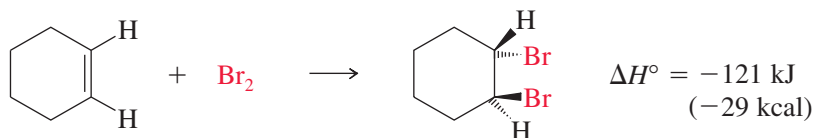


Paso 3: la pérdida de un protón forma los productos.



La formación del complejo sigma es el paso determinante de la rapidez de la reacción, y el estado de transición que lleva a ella ocupa el punto más alto de energía en el diagrama de energía (figura 17-1). Este paso es fuertemente endotérmico, porque forma un carbocatión no aromático. El segundo paso es exotérmico, porque se regenera la aromaticidad y se desprende una molécula de HBr . La reacción global es exotérmica, en 45 kJ/mol (10.8 kcal/mol).

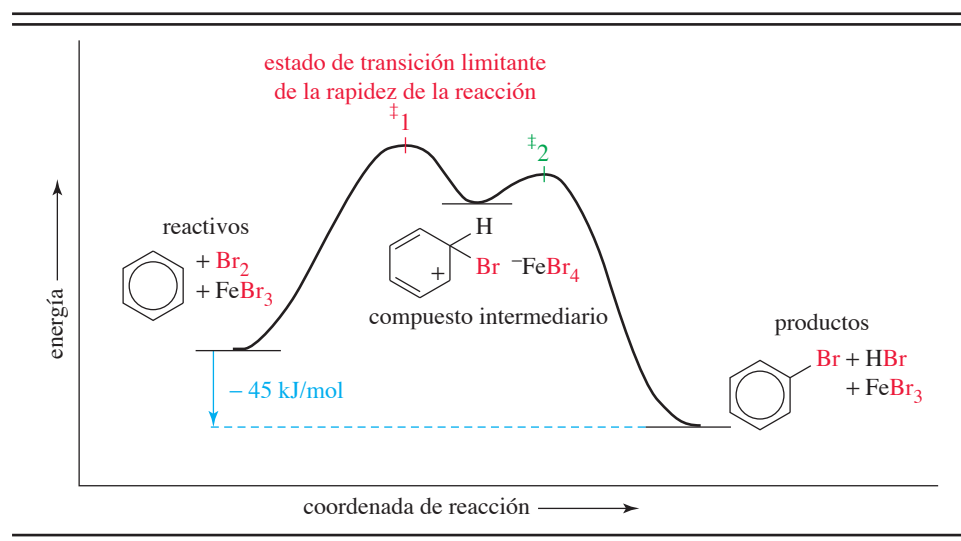
Comparación con los alquenos El benceno no es tan reactivo como los alquenos, los cuales reaccionan rápidamente con el bromo a temperatura ambiente para formar productos de adición (sección 8-8). Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona y forma el *trans*-1,2-dibromociclohexano. Esta reacción es exotérmica en unos 121 kJ/mol (29 kcal/mol).



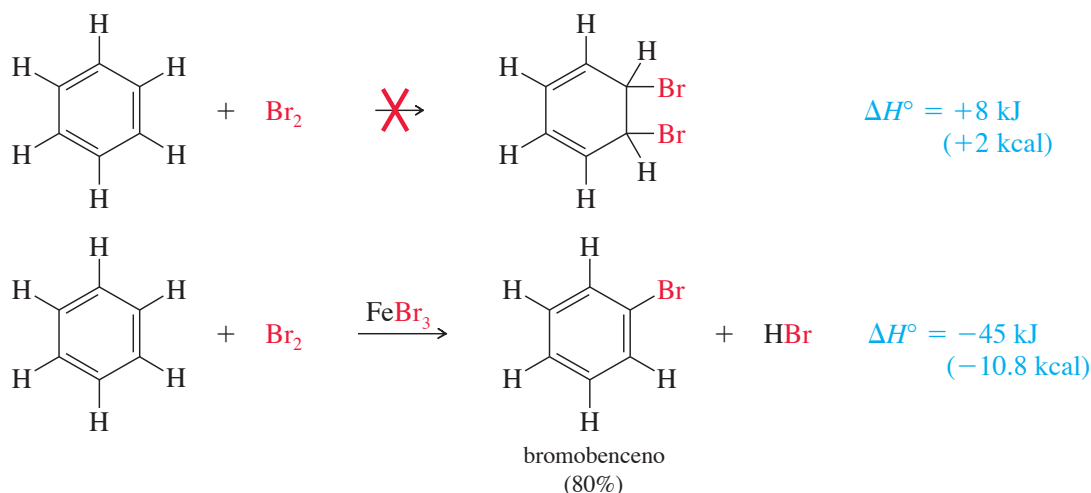
La adición análoga del bromo al benceno es *endotérmica*, porque requiere la pérdida de la estabilidad aromática. La adición no se observa bajo condiciones normales. La *sustitución*

■ FIGURA 17-1

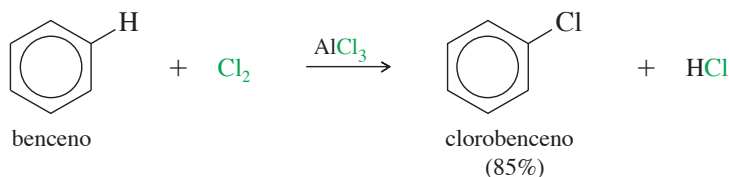
El diagrama de energía de la bromación del benceno indica que el primer paso es endotérmico y es el paso determinante de la rapidez de la reacción, y el segundo es muy exotérmico.



de un átomo de hidrógeno por bromo forma un producto aromático. La sustitución es exotérmica, pero requiere un ácido de Lewis como catalizador para convertir al bromo en un electrófilo más fuerte.



Cloración del benceno La cloración del benceno se lleva a cabo en forma muy semejante a la bromación, pero el ácido de Lewis que se usa con más frecuencia como catalizador es el cloruro de aluminio (AlCl_3).



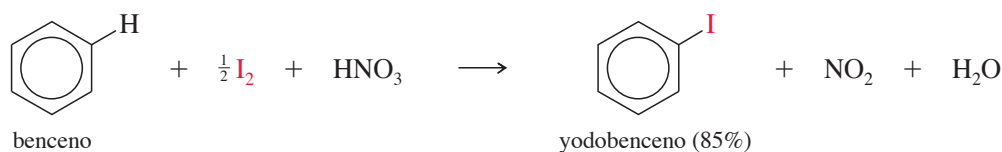
Consejo para resolver problemas

Observe que las tres formas de resonancia del complejo sigma tienen la carga positiva en los tres átomos de carbono orto y para con respecto al sitio de la sustitución.

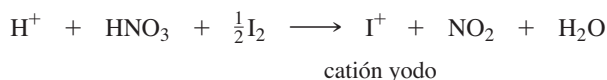
PROBLEMA 17-2

Proponga un mecanismo para la reacción del benceno con cloro, catalizada con cloruro de aluminio.

Yodación del benceno La yodación del benceno requiere de un oxidante ácido, como el ácido nítrico. En la reacción se consume ácido nítrico, por lo que es un reactivo (un oxidante) y no un catalizador.

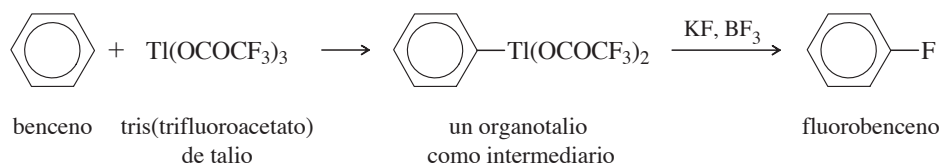


Es probable que la yodación consista en una sustitución electrofílica aromática en la que el catión yodo (I^+) reaccione como un electrófilo. El catión yodo se forma como resultado de la oxidación del yodo por el ácido nítrico.



PROBLEMA 17-3

La fluoración controlada del benceno es difícil, pero se puede llevar a cabo por medio de un procedimiento de talación que consiste de dos pasos. En el primer paso el benceno reacciona con el tri(trifluoroacetato) de talio, $\text{Tl}(\text{OCOCF}_3)_3$, formando un compuesto intermediario de organotalio. El segundo paso consiste en hacer reaccionar el intermediario organotalio con fluoruro de potasio y trifluoruro de boro para obtener como producto el fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo para el primer paso, la talación del benceno.



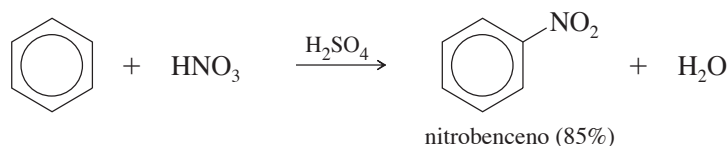
(Pista: la ionización del acetato de mercurio produce el electrófilo que lleva a cabo la oximercuración de un alqueno (sección 8-5); una ionización similar del tris(trifluoroacetato) de talio forma un electrófilo que se adiciona por sustitución a un anillo aromático).

Las reacciones de talación son muy útiles, pero los compuestos de organotalio son muy tóxicos, y la piel los absorbe con facilidad.

El benceno reacciona con ácido nítrico concentrado y caliente para formar el nitrobenceno. Esta reacción lenta es peligrosa, porque una mezcla caliente de ácido nítrico concentrado en presencia de un material oxidable podría explotar. Un procedimiento más seguro y conveniente es usar una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico es un catalizador, y permite que la nitración se efectúe más rápidamente y a menores temperaturas.

17-3

Nitración del benceno

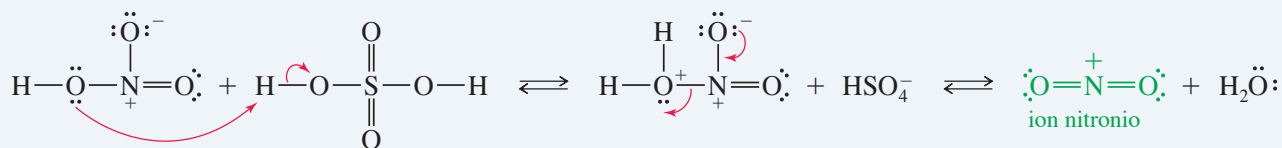


A continuación se muestra el mecanismo. El ácido sulfúrico reacciona con el ácido nítrico para formar el **ion nitronio** ($^+\text{NO}_2$), el cual es un electrófilo poderoso (muy reactivo). El mecanismo se parece a otras reacciones de deshidratación catalizadas por el ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico protona al grupo hidroxilo del ácido nítrico, y permite que este grupo salga en forma de agua formándose un ion nitronio. El ion nitronio reacciona con el benceno y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón del complejo sigma permite que se forme el nitrobenceno.

MECANISMO 17-3 Nitración del benceno

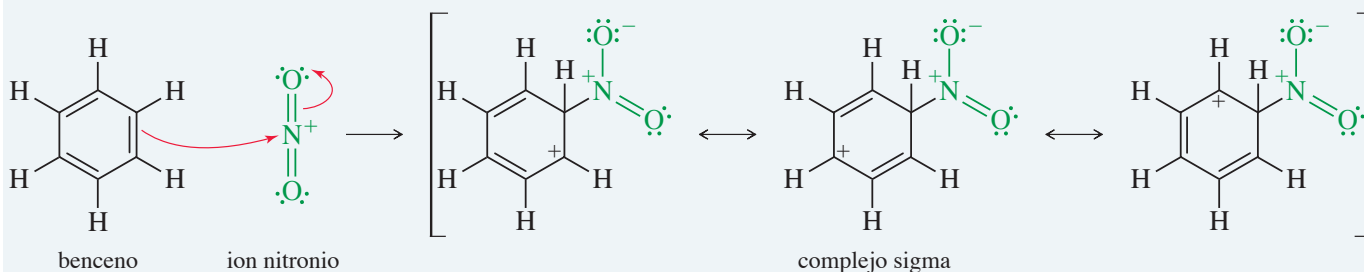
Pasos preliminares: formación del ion nitronio, NO_2^+ .

El ácido nítrico tiene un grupo hidroxilo que se puede protonar y que salga como agua, en forma parecida a la deshidratación de un alcohol.

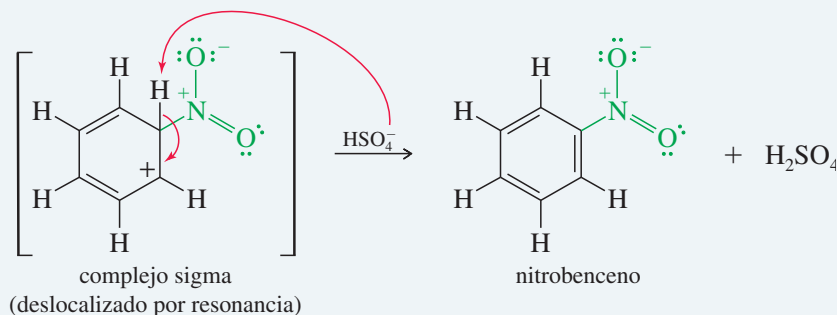


La sustitución electrofílica aromática por el ion nitronio forma el nitrobenceno.

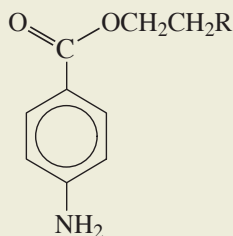
Paso 1: el ataque del electrófilo forma el complejo sigma.



Paso 2: la pérdida de un protón forma el nitrobenceno.

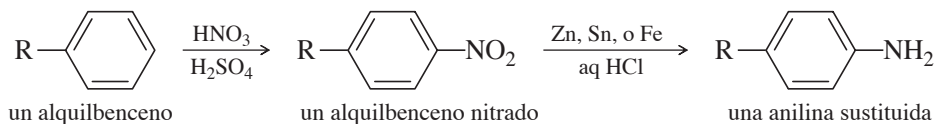


La materia prima para iniciar las síntesis de la benzocaína y la procaína, dos compuestos que son anestésicos locales (vea la sección 19-21), es el *p*-nitrotolueno.



benzocaína ($\text{R}=\text{H}$)
procaína ($\text{R}=\text{NEt}_2$)

Los grupos nitro aromáticos se reducen con facilidad a grupos amino ($-\text{NH}_2$) cuando se hacen reaccionar con un metal activo, como el estaño, zinc o hierro, en presencia de un ácido diluido. Con frecuencia, el mejor método para introducir un grupo amino a un anillo aromático es llevar a cabo una nitración, seguida de una reducción.



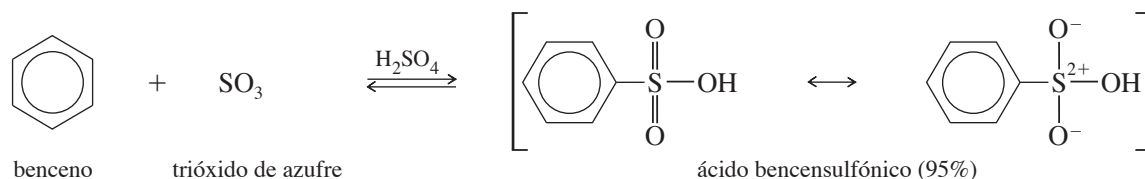
PROBLEMA 17-4

El *p*-xileno se nitra con una mayor rapidez que el benceno. Use las formas de resonancia del complejo sigma para explicar esta mayor rapidez.

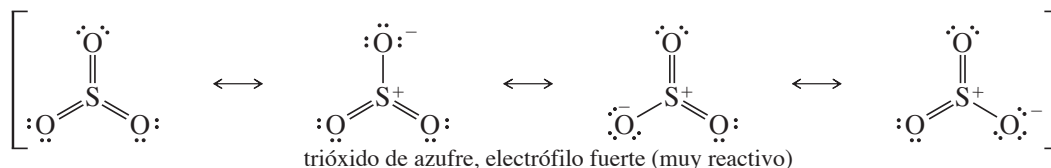
17-4

Sulfonación
del benceno

Ya se ha descrito el uso de los ésteres del ácido *p*-toluensulfónico como derivados activados de los alcoholes, con un buen grupo saliente, el grupo tosilato (sección 11-5). El ácido *p*-toluensulfónico es un ejemplo de los *ácidos arilsulfónicos* (fórmula general $\text{Ar}-\text{SO}_3\text{H}$), que con frecuencia se usan como catalizadores por ser ácidos fuertes, con la ventaja de que son solubles en disolventes orgánicos no polares. Los ácidos arilsulfónicos se sintetizan con facilidad por medio de la sulfonación de derivados del benceno, la cual es una reacción de sustitución electrofílica aromática que usa trióxido de azufre (SO_3) como electrófilo.



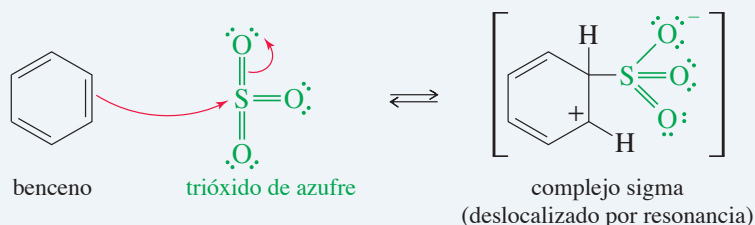
“Ácido sulfúrico fumante” es el nombre común de una disolución de SO_3 en H_2SO_4 al 7%. El trióxido de azufre es el *anhídrido* del ácido sulfúrico, lo que quiere decir que cuando se adiciona agua al SO_3 se forma el H_2SO_4 . Aunque no tiene carga, el trióxido de azufre es un electrófilo fuerte, con tres enlaces sulfonilo ($\text{S}=\text{O}$) que retiran densidad electrónica del átomo de azufre. El benceno ataca al trióxido de azufre y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón en el carbono tetraédrico y la reprotonación del oxígeno permiten obtener el ácido bencensulfónico.



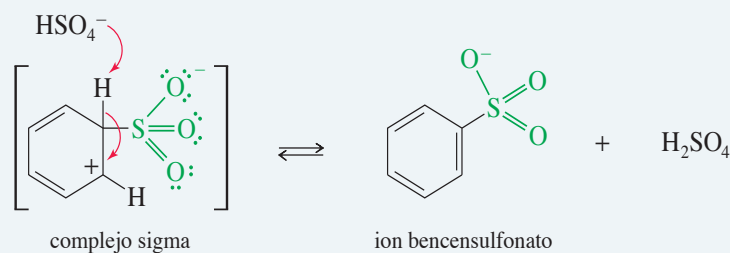
MECANISMO 17-4 Sulfonación del benceno

El trióxido de azufre es un electrófilo fuerte (muy reactivo).

Paso 1: el ataque al electrófilo forma el complejo sigma.

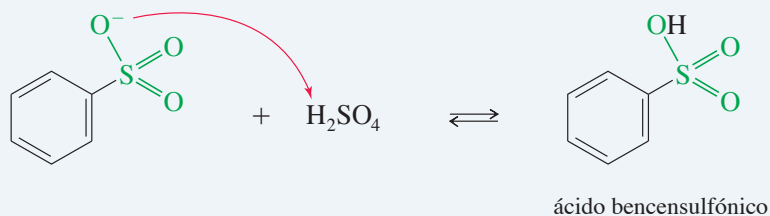


Paso 2: la pérdida de un protón regenera un anillo aromático.

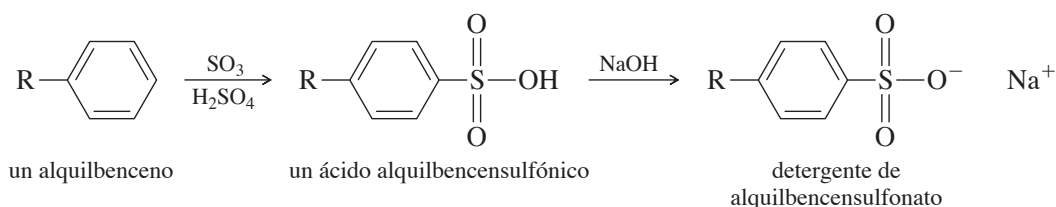


(Continúa)

Paso 3: el grupo sulfonato se puede protonar en presencia de un ácido fuerte.



La sulfonación es una reacción que tiene importancia económica, porque los sulfonatos de los alquilbencenos se usan mucho como detergentes. La sulfonación de un alquilbenceno ($R = C_{10}$ a C_{14} no ramificado) forma un ácido alquilbencensulfónico, que se neutraliza con una base formando un detergente de alquilbencensulfonato. Los detergentes se explicarán con más detalle en la sección 25-4.



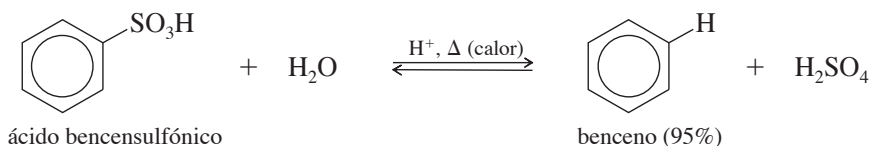
PROBLEMA 17-5

Use formas de resonancia para demostrar que el complejo sigma dipolar que se ve en la sulfonación del benceno tiene deslocalizada su carga positiva sobre tres átomos de carbono, y su carga negativa se encuentra deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno.

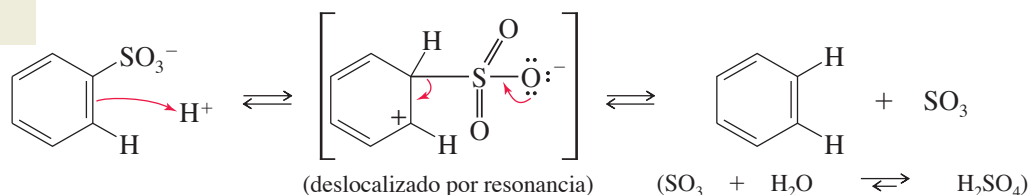
Grandes cantidades de compuestos aromáticos sulfonados se liberan en el ambiente, debido a que los detergentes se usan tanto a nivel industrial como doméstico. Los microbios que se encuentran en el ambiente metabolizan con facilidad los alquilbencensulfonatos con grupos alquilo no ramificados, por lo que se puede considerar que esos compuestos son **biodegradables**.

Los primeros detergentes sintéticos tenían grupos alquilo ramificados. Esos alquilbencensulfonatos ramificados no se biodegradan con facilidad, y como resultado se llegaron a acumular en el ambiente. Los lagos y los ríos comenzaron a hacer espuma, y la flora y la fauna padecieron las propiedades tensoactivas de estos detergentes, ya que éstos permitían que el agua mojara su piel y plumas, los cuales normalmente son impermeables.

Desulfonación La sulfonación es reversible y un grupo ácido sulfónico puede eliminarse de un anillo aromático, calentando el ácido sulfónico en presencia de ácido sulfúrico diluido. En la práctica se usa con frecuencia vapor de agua como fuente de agua y de calor para llevar a cabo la reacción de **desulfonación**.

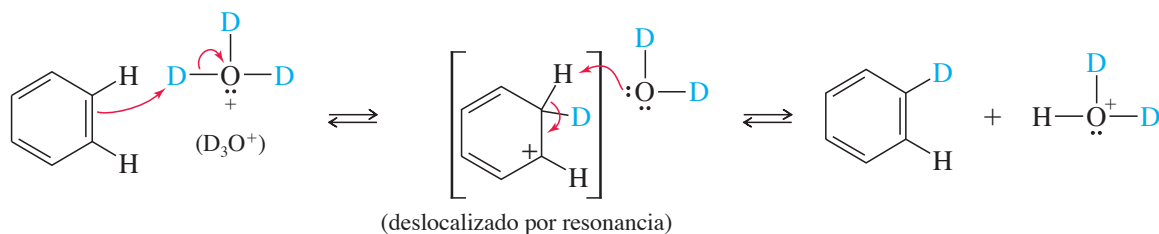


La desulfonación sigue el mismo mecanismo que la sulfonación, pero en sentido inverso. Un protón se adiciona a un carbono del anillo para formar un complejo sigma; a continuación la pérdida de trióxido de azufre forma el anillo aromático no sustituido. Un exceso de agua elimina al SO_3 del equilibrio, hidratándolo para formar ácido sulfúrico.



Protonación del anillo aromático: intercambio hidrógeno-deuterio La reacción de desulfonación implica la protonación de un anillo aromático para formar un complejo sigma. De la misma manera, si un protón ataca al benceno, el complejo sigma puede perder uno de los dos protones en el carbono tetraédrico. Se puede demostrar que se ha producido una reac-

ción, usando un ion deuterio (D^+) en lugar de un protón, y demostrando que el producto contiene un átomo de deuterio en lugar del hidrógeno. Este experimento se hace con facilidad agregando SO_3 a D_2O (agua pesada) para generar D_2SO_4 . El benceno reacciona y forma un producto deuterado.



La reacción es reversible y en el equilibrio, los productos finales reflejan la relación D/H de la disolución. Un gran exceso de deuterio forma un producto con los seis hidrógenos del anillo de benceno sustituidos por deuterio. Esta reacción sirve como síntesis de benceno- d_6 (C_6D_6), un disolvente que se usa con frecuencia en la resonancia magnética nuclear.

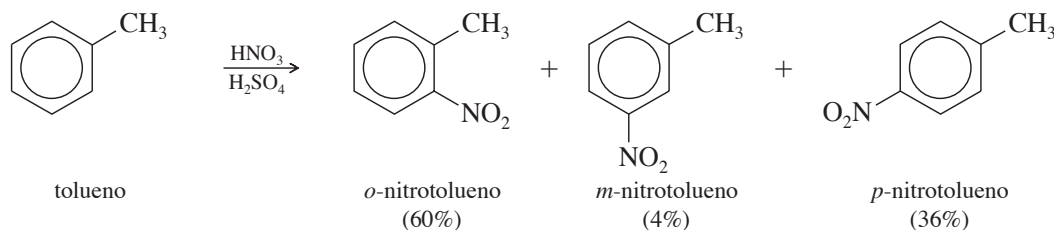


Hasta ahora hemos descrito sólo al benceno como el sustrato para la sustitución electrofílica aromática. Para sintetizar compuestos aromáticos más complicados debemos tener en cuenta los efectos que otros sustituyentes podrían tener sobre sustituciones posteriores. Por ejemplo, el tolueno (metilbenceno) reacciona con una mezcla de los ácidos nítrico y sulfúrico, en forma muy parecida a como lo hace el benceno, pero con algunas diferencias interesantes:

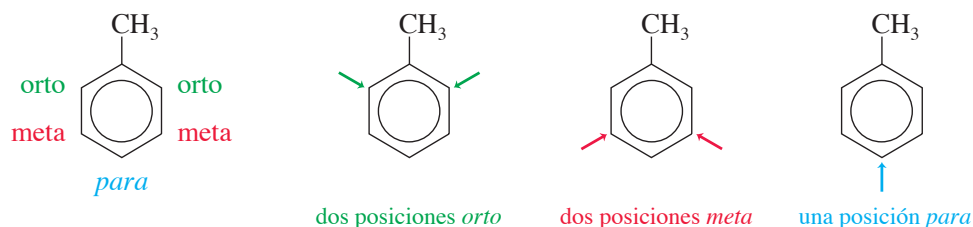
17-5

Nitración del tolueno: efecto del grupo alquilo sobre la sustitución

1. El tolueno reacciona unas 25 veces más rápido que el benceno bajo las mismas condiciones. Se dice que el tolueno está **activado** frente a las reacciones de sustitución electrofílica aromática, y que el grupo metilo es un **grupo activador**.
2. La nitración del tolueno forma una mezcla de productos, principalmente aquellos que resultan de la sustitución en las posiciones *orto* y *para*. Por esta preferencia se dice que el grupo metilo del tolueno es un orientador *orto-para*.



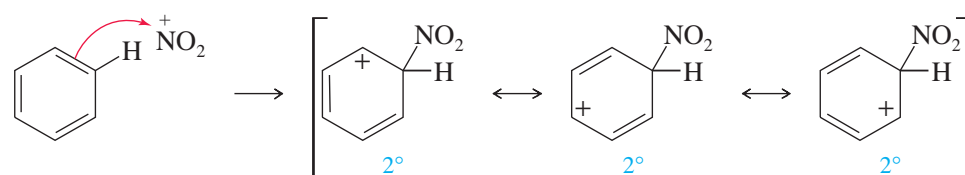
Estas relaciones entre los productos obtenidos indican que la orientación de la sustitución no es aleatoria. Si cada posición C—H fuera igualmente reactiva, habría cantidades iguales de sustitución en *orto* y *meta*, y la mitad de la sustitución en *para*: 40% en *orto*, * 40% en *meta* y 20% en *para*. Ésta es la predicción estadística basada en dos posiciones *orto*, dos posiciones *meta* y sólo una posición *para* que existe para la sustitución.



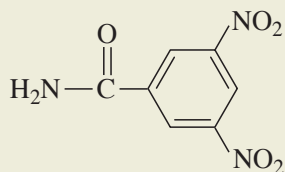
El paso que limita la rapidez de la reacción (el estado de transición de máxima energía) de la sustitución electrofílica aromática es el primero, la formación del complejo sigma. Este paso es cuando el electrófilo se une al anillo y determina el patrón de sustitución. Se puede explicar la mayor rapidez de reacción y la preferencia hacia las sustituciones *orto* y *para* si se consideran las estructuras de los complejos sigma que se forman como intermediarios. En esta reacción endotérmica, la estructura del estado de transición que forma el complejo sigma se asemeja al producto, el complejo sigma (postulado de Hammond, sección 4-14). Se justifica el uso de las estabilidades de los complejos sigma para indicar las energías relativas de los estados de transición que dan lugar a la formación de esos complejos.

Cuando el benceno reacciona con el ion nitronio, el complejo sigma que resulta tiene la carga positiva distribuida sobre tres átomos de carbono secundarios (2°).

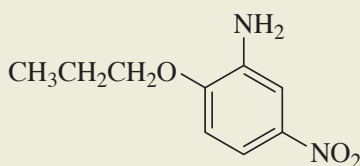
Benceno



Los nitrocompuestos aromáticos forman parte de muchas medicinas y otros productos de consumo. Por ejemplo, la nitromida (3,5-dinitrobenzamida) es un antibacteriano importante, y el Ultrasüss (5-nitro-2-propoxianilina) es 4100 veces más dulce que el azúcar de caña.



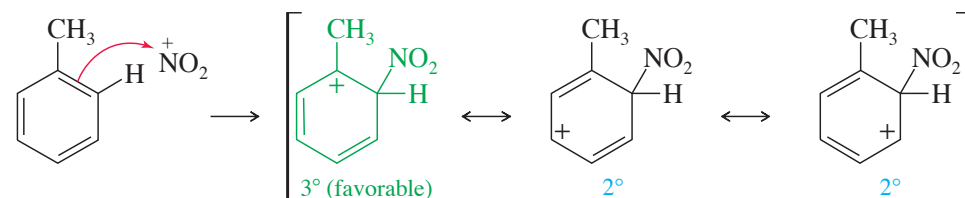
nitromida
(3,5-dinitrobenzamida)



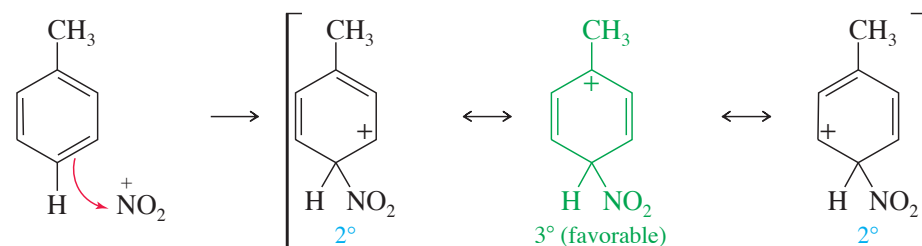
Ultrasüss
(5-nitro-2-propoxianilina)

En la sustitución *orto* o *para* del tolueno, la carga positiva se reparte sobre dos carbonos secundarios y un carbono terciario (3°) (el que tiene el grupo CH_3).

Ataque orto

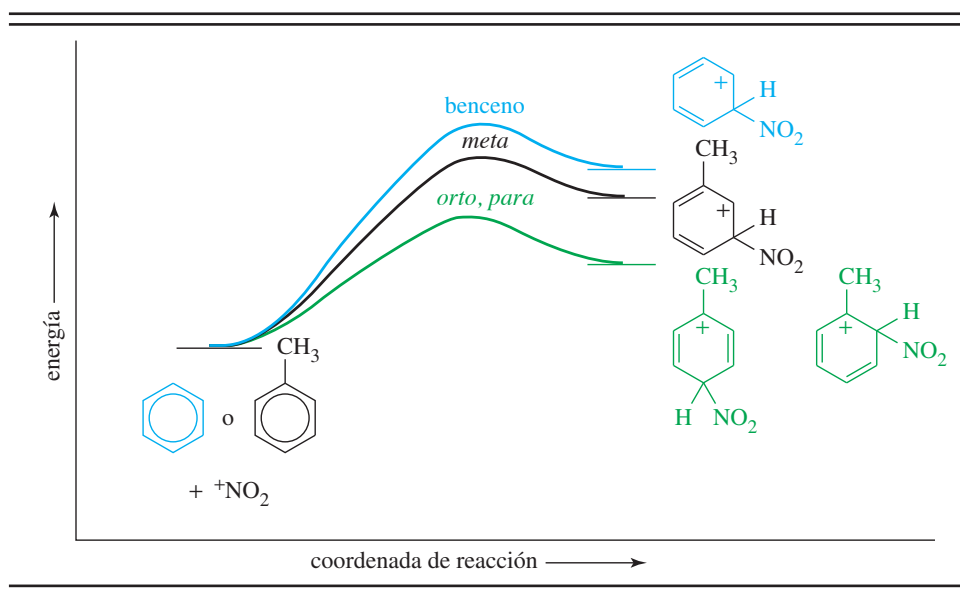


Ataque para



Como los complejos sigma para los ataques en las posiciones *orto* y *para* tienen formas de resonancia con carbocationes terciarios, son más estables que el complejo sigma para la nitración del benceno. Por ello, las posiciones *orto* y *para* del tolueno reaccionan con mayor rapidez que el benceno mismo.

El complejo sigma para la sustitución *meta* tiene su carga positiva repartida sobre tres carbonos 2° ; este compuesto intermediario tiene una energía similar al producto intermediario en

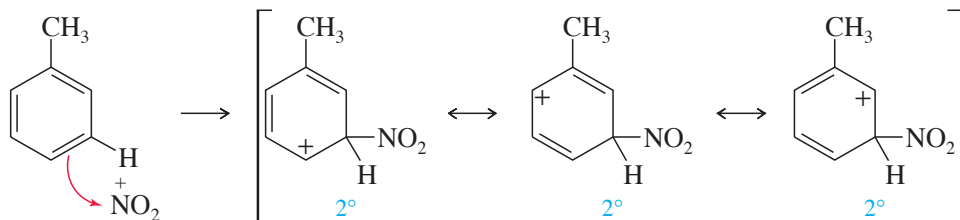


■ FIGURA 17-2

Perfiles de energía con un grupo activador. El grupo metilo del tolueno estabiliza a los complejos sigma y a los estados de transición que conducen a ellos. Esta estabilización es más efectiva cuando el grupo metilo está en posición *orto* o *para* con respecto al sitio donde ocurre la sustitución.

la sustitución del benceno. Por ello, la sustitución *meta* del tolueno no tiene la gran rapidez que se observa en las sustituciones *orto* y *para*.

Ataque *meta*



El grupo metilo en el tolueno es donador de densidad electrónica; estabiliza entonces al complejo sigma que se forma como intermediario y al estado de transición limitante de la rapidez de la reacción que lleva a su formación. Este efecto estabilizador es grande cuando se sitúa en las posiciones *orto* o *para* con respecto a la posición del sustituyente, y la carga positiva se deslocaliza sobre el átomo de carbono terciario. Cuando la sustitución se lleva a cabo en la posición *meta*, la carga positiva no está deslocalizada en el carbono terciario, y el grupo metilo tiene un menor efecto sobre la estabilidad del complejo sigma. En la figura 17-2 se comparan los diagramas de energía de reacción para la nitroación del benceno y el tolueno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

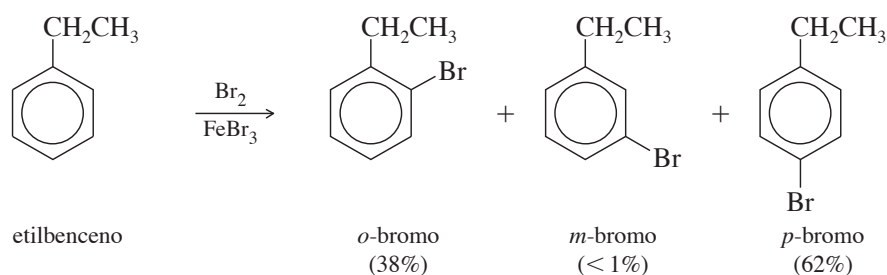
17-6A Grupos alquilo

Los resultados que se observaron con el tolueno son válidos para cualquier alquilbenceno que experimente una sustitución electrofílica aromática. La sustitución *orto* o *para* con respecto al grupo alquilo forma un estado de transición y un producto intermediario con la carga positiva compartida por el átomo de carbono terciario. El resultado es que los alquilbencenos presentan una sustitución electrofílica aromática más rápida que el benceno, y los productos están sustituidos principalmente en las posiciones *orto* y *para*. Por tanto, un grupo alquilo es un sustituyente activador y es un **orientador *orto-para***. A este efecto se le llama **estabilización por efecto inductivo**, porque el grupo alquilo dona densidad electrónica a través del enlace sigma que lo une con el anillo de benceno.

A continuación se presenta la reacción del etilbenceno con el bromo, catalizada por bromuro férrico. Como con el tolueno, la rapidez de formación de los isómeros *orto* y *para* sustituidos son muy altas con respecto a la del isómero *meta*.

17-6

Sustituyentes activadores, orientadores *orto-para*

**PROBLEMA 17-6**

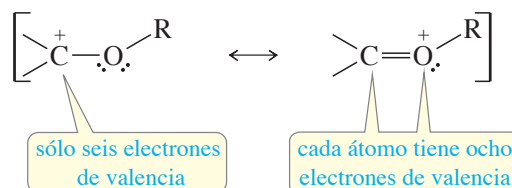
- (a) Dibuje un mecanismo detallado de la reacción del etilbenceno con bromo, catalizada por FeBr_3 , e indique por qué el complejo sigma (y el estado de transición que conduce a él) tiene una menor energía para la sustitución en las posiciones *orto* y *para* que para la sustitución en la posición *meta*.
- (b) Explique por qué la nitración del *m*-xileno es 100 veces más rápida que la del *p*-xileno.

PROBLEMA 17-7

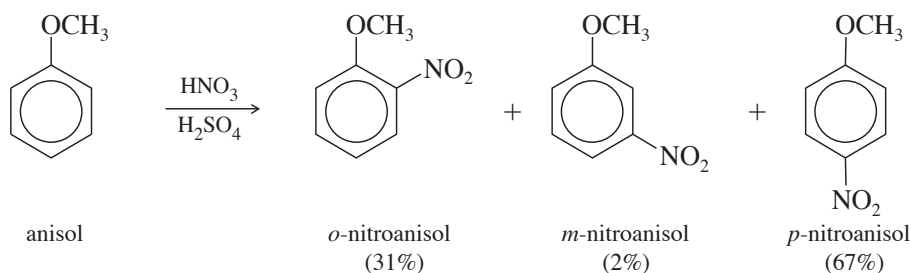
El estireno (vinilbenceno) presenta una sustitución electrofílica aromática mucho más rápida que el benceno, y se ve que los productos principales que se forman son estirenos sustituidos en las posiciones *orto* y *para*. Use las formas de resonancia de los productos intermediarios para explicar estos resultados.

17-6B Sustituyentes con electrones no enlazados

Grupos alcoxilo El anisol (metoxibenceno) se nitra unas 10,000 veces más rápido que el benceno, y unas 400 veces más rápido que el tolueno. Este resultado parece curioso, porque el oxígeno es un elemento muy electronegativo, pero dona densidad electrónica para estabilizar al estado de transición y al complejo sigma. Recuerde que los electrones no enlazados de un átomo de oxígeno que están adyacentes a un carbocatión estabilizan la carga positiva por resonancia.

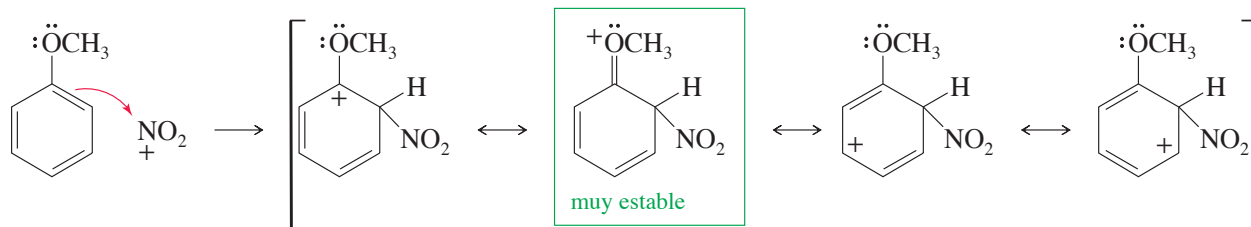


La segunda forma de resonancia coloca la carga positiva en el átomo electronegativo de oxígeno, pero éste tiene más enlaces covalentes y proporciona un octeto a cada átomo en su capa de valencia. A este tipo de estabilización se le llama **estabilización por resonancia**, y al átomo de oxígeno se le llama **donador por resonancia** o **donador pi**, porque dona densidad electrónica a través de un enlace pi en una de las estructuras de resonancia. Como los grupos alquilo, el grupo metoxilo del anisol activa las posiciones *orto* y *para* en forma preferente.

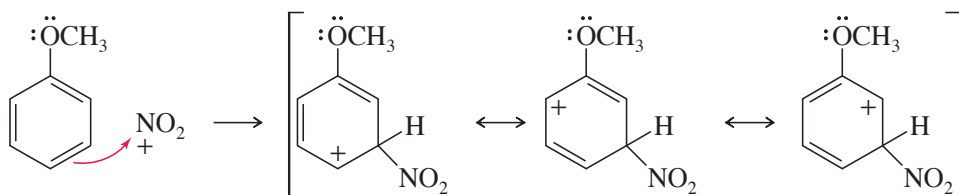


Las formas de resonancia muestran que el grupo metoxilo estabiliza eficazmente al complejo sigma si se encuentra en posición *orto* o *para* con respecto al sitio donde ocurre la sustitución, pero no si está en la posición *meta*. La estabilización por resonancia se debe a la formación de un enlace pi entre el sustituyente —OCH_3 y el anillo.

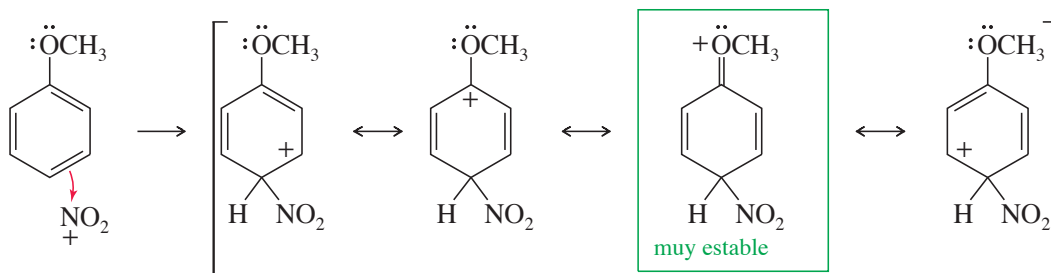
Ataque en orto



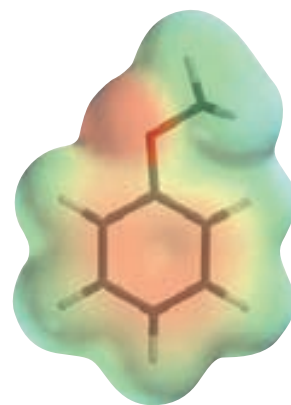
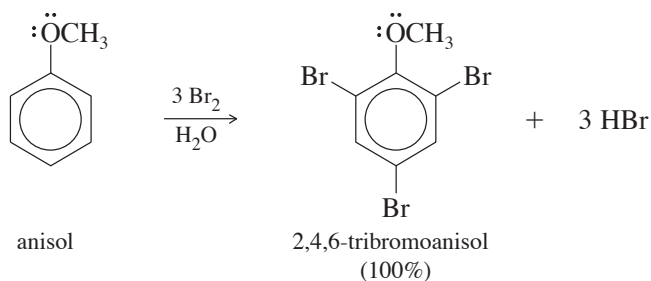
Ataque en meta



Ataque en para



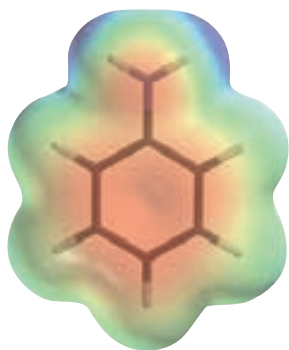
Un grupo metoxilo es un activador tan fuerte, que el anisol se broma con rapidez en agua y sin catalizador. En presencia de un exceso de bromo, esta reacción prosigue hasta la formación del compuesto tribromado como producto final.



El mapa de potencial electrostático del anisol muestra que el anillo aromático es rico en densidad electrónica (rojo), lo que coincide con la observación de que el anisol está fuertemente activado frente a reacciones con electrófilos.

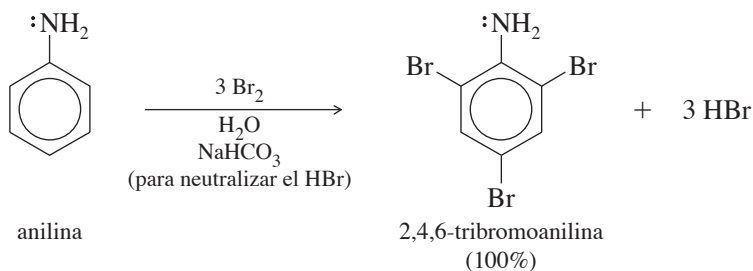
PROBLEMA 17-8

Proponga un mecanismo para la bromación del etoxibenceno donde se obtienen *o*- y *p*-bromoetoxibenceno.



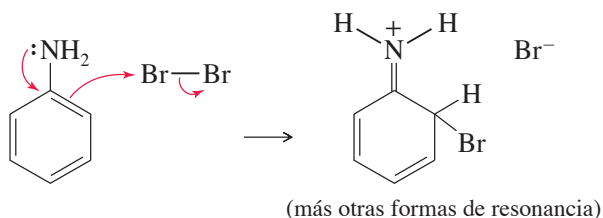
El mapa de potencial electrostático de la anilina muestra que el anillo aromático es todavía más rico en densidad electrónica (rojo) que el del anisol.

Grupos amino Al igual que un grupo alcoxilo, un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazado actúa como un grupo activador poderoso. Por ejemplo, la anilina tiene una primera bromación (sin catalizador) en agua de bromo y forma el tribromuro. Para neutralizar al HBr que se forma, y para evitar la protonación del grupo amino (—NH_2) básico (vea el problema 17-11), se agrega bicarbonato de sodio.

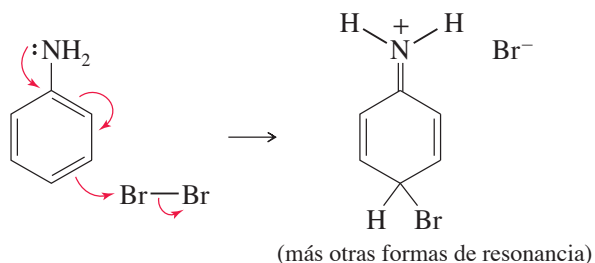


Los electrones no enlazados del nitrógeno dan lugar a una estabilización por resonancia en el complejo sigma si el ataque se lleva a cabo en las posiciones *orto* o *para* con respecto al átomo de nitrógeno.

Ataque en orto



Ataque en para



PROBLEMA 17-9

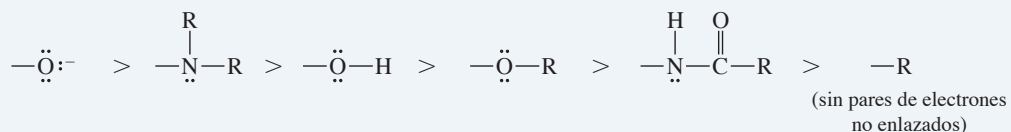
Dibuje todas las formas de resonancia para los complejos sigma que corresponden a la bromación de la anilina, en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

Por todo lo anterior, cualquier sustituyente que tenga un par libre de electrones en el átomo unido al anillo puede dar estabilización por resonancia a un complejo sigma. A continuación se presentan varios ejemplos en orden decreciente de su activación sobre un anillo aromático. Todos estos sustituyentes son activadores fuertes, y todos son orientadores *orto-para*.

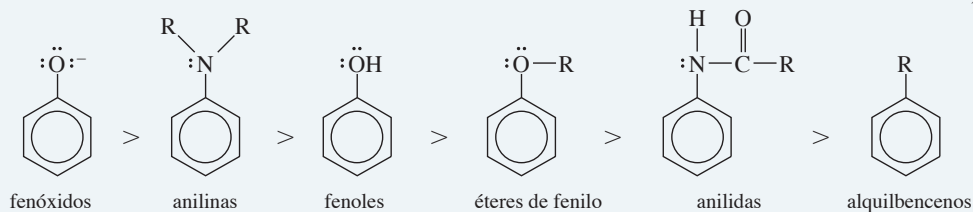
RESUMEN

Grupos y compuestos activadores, orientadores *orto-para*

Grupos



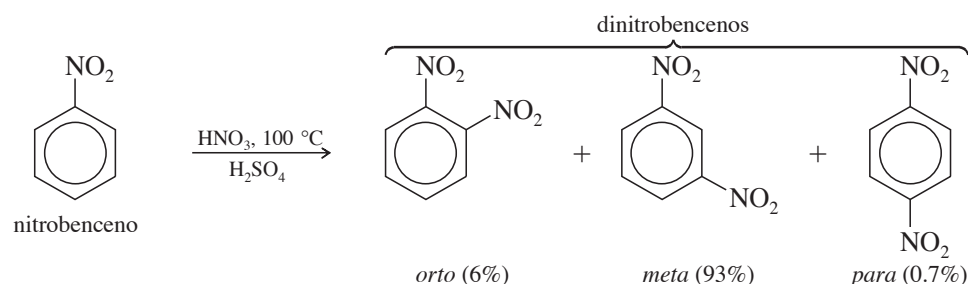
Compuestos



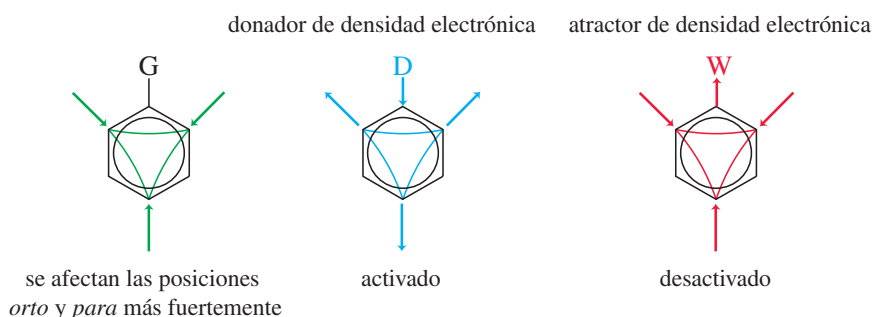
PROBLEMA 17-10

Cuando se agrega bromo a dos vasos de precipitados, uno que contiene éter fenil isopropílico y el otro con ciclohexeno, el color del bromo desaparece en ambos vasos. ¿Qué observación podría usted hacer con esta prueba que le permitiera distinguir entre el alqueno y el aril éter?

El nitrobeneno es unas 100,000 veces *menos* reactivo que el benceno frente a la sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, para nitrar el nitrobeneno se requieren ácidos sulfúrico y nítrico concentrados a temperaturas mayores de 100 °C. La nitración se lleva a cabo lentamente, y como producto principal se obtiene el isómero *meta*.

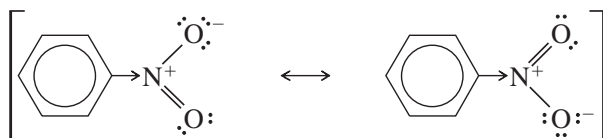
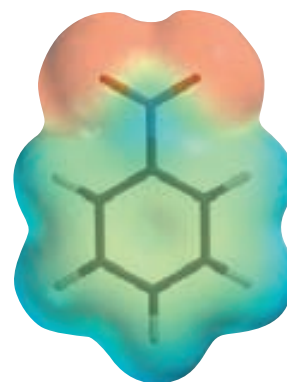


Estos resultados no deben sorprender. Ya se ha visto que un sustituyente en el anillo de benceno tiene su efecto máximo sobre los átomos de carbono en las posiciones *orto* y *para* con respecto al sustituyente. Un sustituyente donador de densidad electrónica activa principalmente las posiciones *orto* y *para*, y un sustituyente atractor de densidad electrónica (como un grupo nitró) desactiva principalmente las posiciones *orto* y *para*.



Esta desactivación selectiva hace que las posiciones *meta* sean las más reactivas, y se ve la sustitución *meta* en los productos. Los **orientadores *meta*** que con frecuencia se llaman sustituyentes ***meta*-permisivos**, desactivan menos la posición *meta* que las posiciones *orto* y *para*, y permiten la sustitución en la posición *meta*.

Podemos demostrar por qué el grupo nitró es un **grupo desactivador** fuerte examinando sus formas de resonancia. Sin importar cómo se coloquen los electrones en un diagrama de los electrones por puntos de Lewis, el átomo de nitrógeno tiene siempre una carga formal positiva.

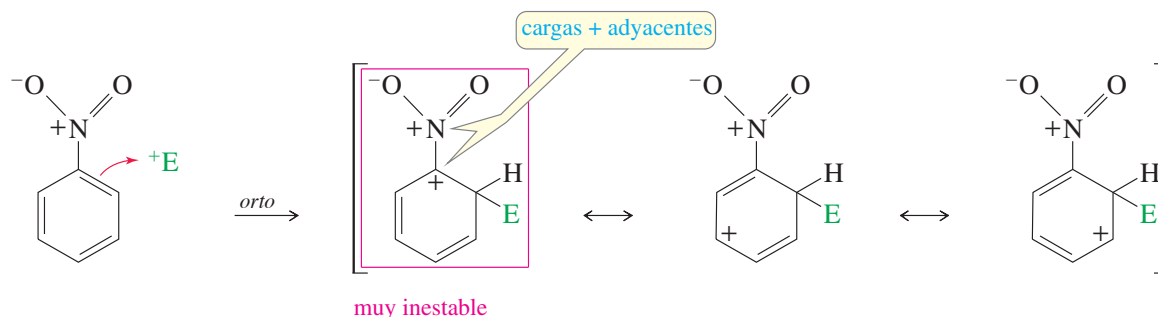
**17-7**Sustituyentes desactivadores, orientadores *meta*

El mapa de potencial electrostático del nitrobeneno muestra que el anillo aromático es pobre en densidad electrónica (tono azul), lo que coincide con la observación de que el nitrobeneno está desactivado frente a reacciones con electrófilos.

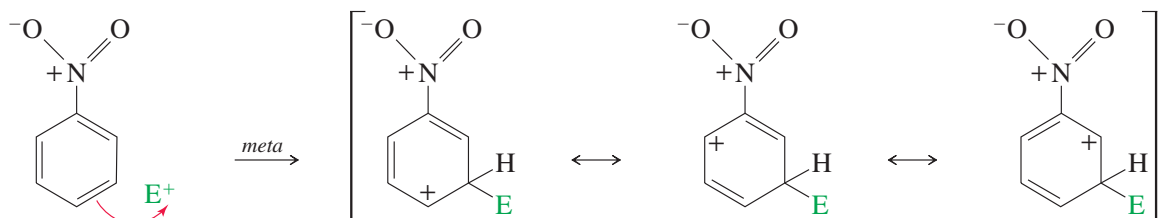
El nitrógeno con carga positiva retira por inducción densidad electrónica del anillo aromático. Este anillo aromático es menos rico en electrones que el del benceno, por lo que está desactivado frente a reacciones con electrófilos.

Las siguientes reacciones muestran por qué este efecto desactivador es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. Cada complejo sigma tiene su carga positiva repartida sobre tres átomos de carbono. En la sustitución en las posiciones *orto* y *para*, uno de los átomos de carbono que tiene esa carga positiva es el que está unido al átomo de nitrógeno, con carga positiva, en el grupo nitro. Como las cargas iguales se repelen, al estar muy cercanas entre sí las dos cargas positivas el intermediario es muy inestable.

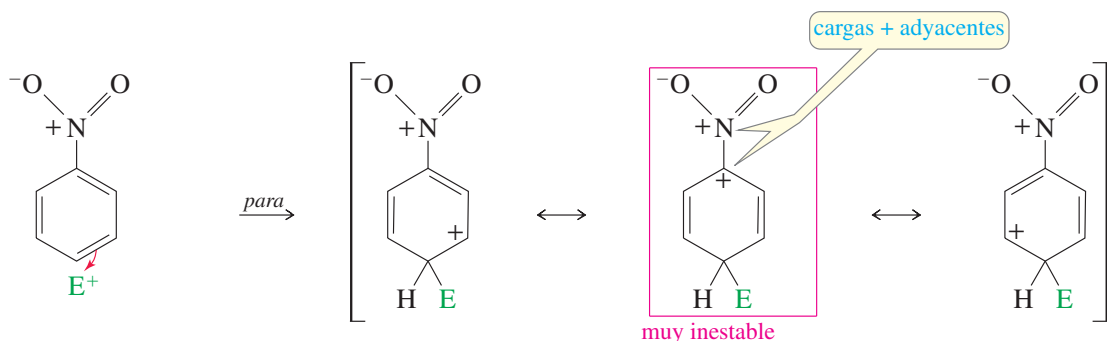
Ataque orto



Ataque meta

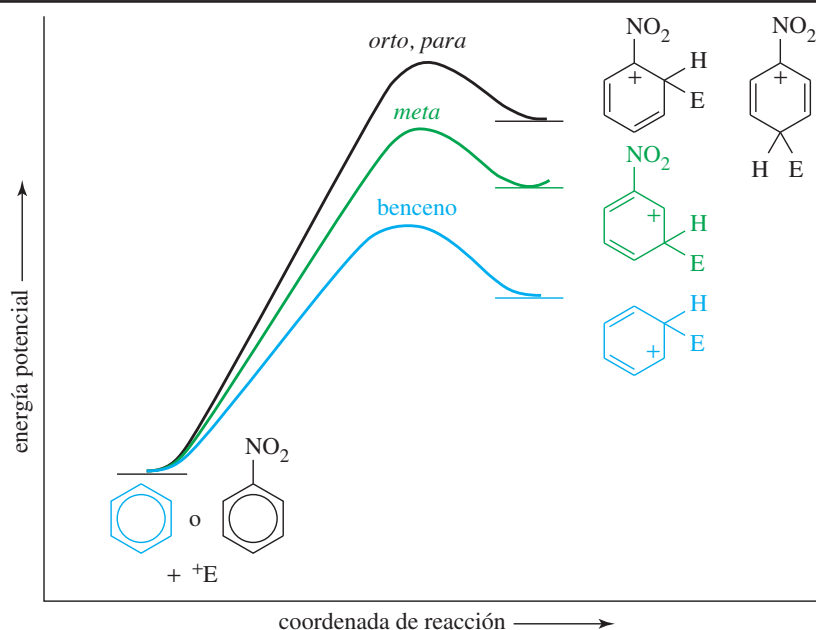


Ataque para



En el complejo sigma para la sustitución *meta*, el carbono unido al grupo nitro no comparte la carga positiva del anillo. Ésta es una situación más estable, porque las cargas positivas están más alejadas. El resultado es que el nitrobenzén reacciona principalmente en la posición *meta*. Se puede resumir lo anterior diciendo que el grupo nitro es desactivador, y que es orientador *meta* (o meta-permisivo).

El diagrama de energía en la figura 17-3 compara las energías de los estados de transición y los compuestos intermediarios que llevan a la sustitución en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del nitrobenzén, con los del bencén. Observe que la sustitución del nitrobenzén en cualquier



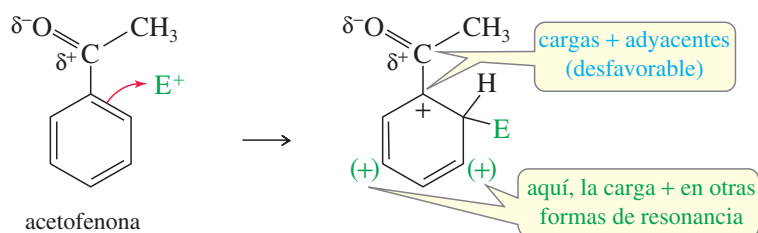
■ FIGURA 17-3

Perfiles de energía cuando hay un grupo desactivador. El nitrobenceno está desactivado frente a la sustitución electrofílica aromática en *cualquier* posición, pero esa desactivación es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. La reacción se lleva a cabo en la posición *meta*, pero es más lenta que la reacción con el benceno.

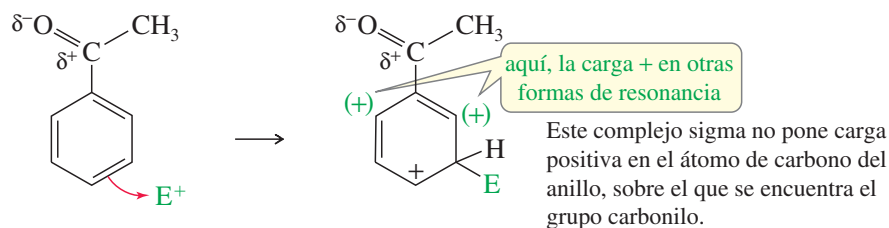
posición implica una mayor energía de activación, lo que resulta en una rapidez de reacción menor que para el benceno.

De la misma manera en que todos los sustituyentes activadores son orientadores *orto-para*, la mayor parte de los sustituyentes desactivadores son orientadores *meta*. En general, los sustituyentes desactivadores son grupos con una carga positiva (o una carga parcial positiva) en el átomo unido al anillo aromático. Como se vio con el grupo nitro, este átomo con carga positiva repele todas las cargas positivas en el átomo de carbono adyacente del anillo. De los complejos sigma posibles, sólo el que corresponde a la sustitución *meta* evita agregar una carga positiva en este carbono del anillo. Por ejemplo, la carga parcial positiva en un carbono de un grupo carbonilo permite que la sustitución ocurra principalmente en la posición *meta*:

Ataque en *orto*



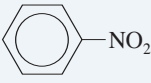
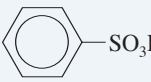
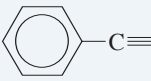
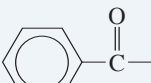
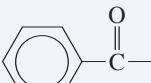
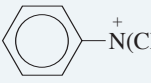
Ataque en *meta*



La siguiente tabla-resumen es una lista de algunos sustituyentes comunes que son desactivadores y orientadores *meta*. También se muestran las formas de resonancia para indicar cómo se produce una carga positiva en el átomo unido al anillo aromático.

RESUMEN

Desactivadores, orientadores *meta*

Grupo	Formas de resonancia	Ejemplo
$-\text{NO}_2$ nitro	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{N}^+ \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}^- \quad \text{O}^- \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O}^- \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{N}^+ \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]$	 nitrobenzeno
$-\text{SO}_3\text{H}$ ácido sulfónico	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} -\ddot{\text{O}}-\text{H} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O}^- \\ \parallel \\ -\text{S}^+ \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} -\ddot{\text{O}}-\text{H} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S} \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array} -\ddot{\text{O}}-\text{H} \right]$	 ácido bencensulfónico
$-\text{C}\equiv\text{N}:$ ciano	$\left[-\text{C}\equiv\text{N}: \longleftrightarrow -\text{C}^+=\ddot{\text{N}}^- \right]$	 benzonitrilo
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$ cetona o aldehído	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O}^- \\ \parallel \\ -\text{C}^+-\text{R} \end{array} \right]$	 acetofenona
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{R} \end{array}$ éster	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\ddot{\text{O}}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O}^- \\ \parallel \\ -\text{C}^+-\ddot{\text{O}}-\text{R} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{O}^- \\ \parallel \\ -\text{C}=\ddot{\text{O}}^+-\text{R} \end{array} \right]$	 benzoato de metilo
$-\text{N}^+\text{R}_3$ amonio cuaternario	$-\text{N}^+ \begin{array}{l} \text{R} \\ \diagup \\ \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$	 yoduro de trimetilanelinio

PROBLEMA 17-11

En una disolución acuosa que contiene bicarbonato de sodio, la anilina reacciona rápidamente con el bromo y forma 2,4,6-tribromoanilina. Sin embargo, la nitración de la anilina requiere condiciones muy enérgicas, y los rendimientos (principalmente *m*-nitroanilina) son malos.

- (a) ¿Qué condiciones se usan para la nitración, y qué forma de anilina existe bajo esas condiciones?
 (b) Explique por qué la nitración de la anilina es tan lenta, y por qué produce principalmente una sustitución en *meta*.

*(c) Aunque la nitración de la anilina es lenta y produce principalmente sustitución en *meta*, la acetanilida (PhNHCOCH_3) es rápida y se obtiene principalmente una sustitución en *para*. Use formas de resonancia para explicar esta diferencia de reactividades.

17-8

Los halobencenos son excepciones de las reglas generales. Los halógenos son grupos desactivadores, sin embargo, son orientadores *orto-para*. Se puede explicar esta combinación extraña de propiedades si se tiene en cuenta que

Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero orientadores *orto-para*

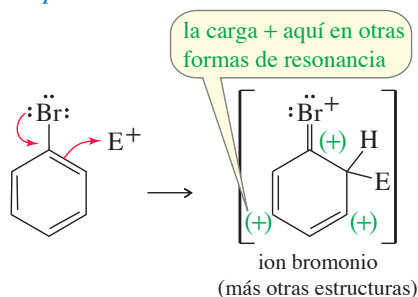
1. los halógenos son átomos muy electronegativos y retiran densidad electrónica de un átomo de carbono mediante el enlace sigma (atractores por inducción).
2. los halógenos tienen electrones no enlazados que pueden donar densidad electrónica por enlaces pi (donación por resonancia).

Estos efectos de inducción y resonancia se oponen entre sí. El enlace carbono-halógeno (que se ve a la derecha) está muy polarizado y tiene el átomo de carbono en el extremo positivo del dipolo. Esta polarización retira densidad electrónica del anillo de benceno y lo hace menos reactivo frente a la sustitución electrofílica.

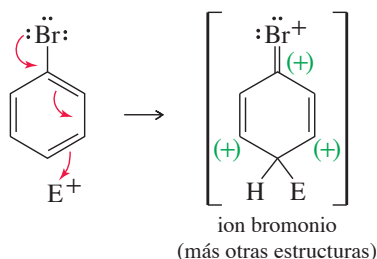
Sin embargo, si un electrófilo reacciona en la posición *orto* o *para*, la carga positiva del complejo sigma se comparte mediante el átomo de carbono unido al halógeno. Los electrones no enlazados del halógeno pueden seguir deslocalizando la carga al halógeno y forman una estructura de **ion halonio**. Esta estabilización por resonancia permite que un halógeno sea donador pi, aunque a la vez sea atractor sigma.



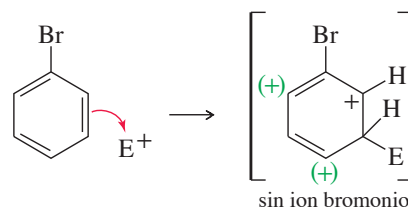
ataque *orto*



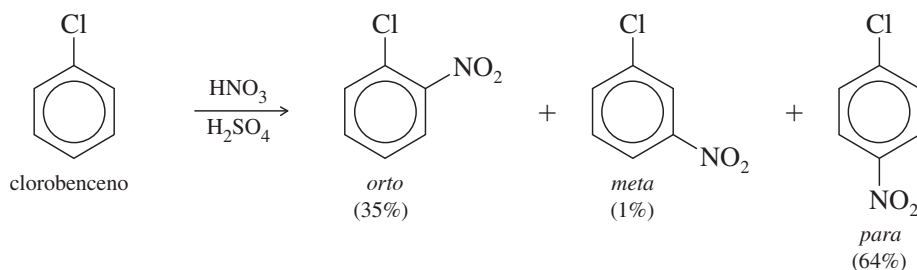
Ataque *para*



Ataque *meta*



La reacción en la posición *meta* produce un complejo sigma, cuya carga positiva no está deslocalizada sobre el átomo de carbono unido al halógeno. Por consiguiente, el compuesto intermedio *meta* no está estabilizado por la estructura del ion halonio. La siguiente reacción ilustra la preferencia hacia las sustituciones *orto* y *para*, en la nitración del clorobenceno.



La tabla 17-4 muestra gráficamente el efecto del átomo de halógeno, y en un diagrama de energía se comparan las energías de los estados de transición y los productos intermedios en el ataque electrofílico del clorobenceno y del benceno. Se requieren mayores energías para las reacciones del clorobenceno, en especial para el ataque en la posición *meta*.

PROBLEMA 17-12

Dibuje todas las formas de resonancia del complejo sigma en la nitración del bromobenceno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Indique por qué el producto intermedio en la sustitución *meta* es menos estable que los otros dos.

PROBLEMA 17-13

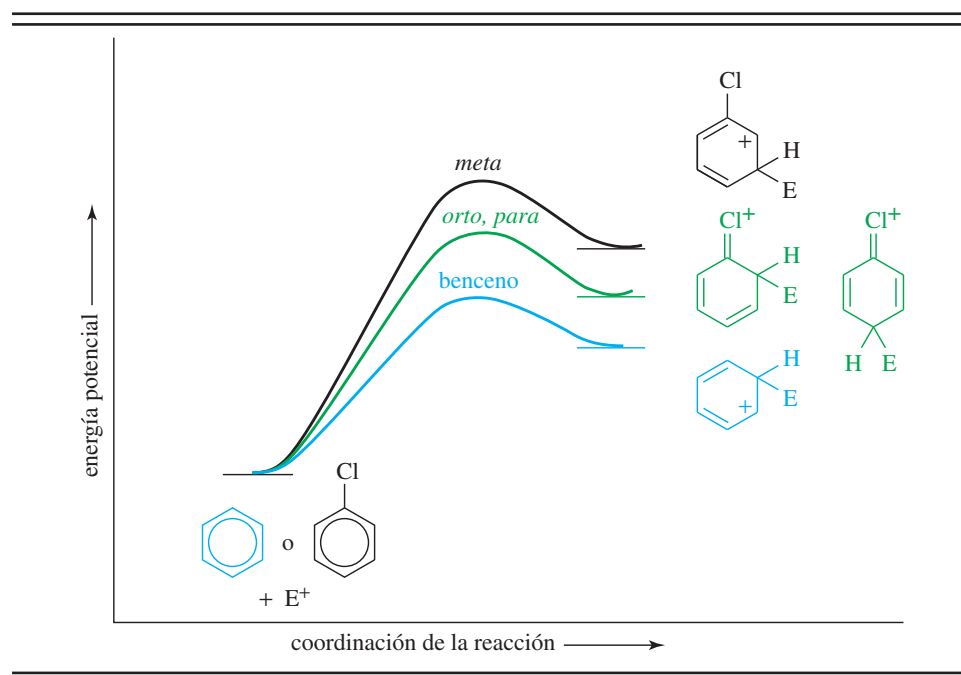
- Indique cuál será la estructura del producto que se forma cuando se adiciona HCl al 1-bromociclohexeno.
- Proponga un mecanismo con formas de resonancia que respalde su predicción.
- Explique por qué esta predicción está de acuerdo con el efecto orientador *orto-para* del bromo, en un anillo aromático.

Consejo para resolver problemas

Recuerde cuáles sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores. Los activadores son orientadores *orto-para*, y los desactivadores son orientadores *meta*, con excepción de los halógenos.

■ FIGURA 17-4

Perfiles de energía con sustituyentes halogenados. Las energías de los compuestos intermediarios y los estados de transición son mayores para el clorobenceno que para el benceno. La mayor energía es el resultado de la sustitución en la posición *meta*; las energías para la sustitución *orto* y *para* son un poco menores, por la estabilización de la estructura del ion halonio.



RESUMEN

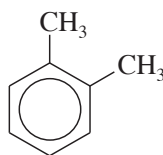
Efectos de orientación de los sustituyentes

Donadores π	Donadores σ	Halógenos	Carbonilos	Otros
$-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ $-\ddot{\text{O}}\text{H}$ $-\ddot{\text{O}}\text{R}$ $-\text{NHCOCH}_3$	$-\text{R}$ alquilo arilo (donador π débil)	$-\text{F}$ $-\text{Cl}$ $-\text{Br}$ $-\text{I}$	O $\parallel$ $-\text{C}-\text{R}$ O $\parallel$ $-\text{C}-\text{OH}$ O $\parallel$ $-\text{C}-\text{OR}$	$-\text{SO}_3\text{H}$ $-\text{C}\equiv\text{N}$ $-\text{NO}_2$ $-\text{NR}_3^+$
orientadores <i>orto-para</i>			orientadores <i>meta</i>	
ACTIVADORES			DESACTIVADORES	

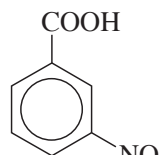
17-9

Efectos de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática

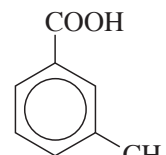
Dos o más sustituyentes ejercen un efecto combinado sobre la reactividad de un anillo aromático. Si los grupos se refuerzan entre sí, es fácil pronosticar el resultado. Por ejemplo, se puede predecir que todos los xilenos (dimetilbencenos) están activados frente a la sustitución electrofílica aromática, porque los dos grupos metilo son activadores. En el caso de un ácido nitrobenzoico, los dos sustituyentes son desactivadores y se puede pronosticar que un ácido nitrobenzoico está desactivado frente al ataque de un electrófilo.



o-xileno
activado

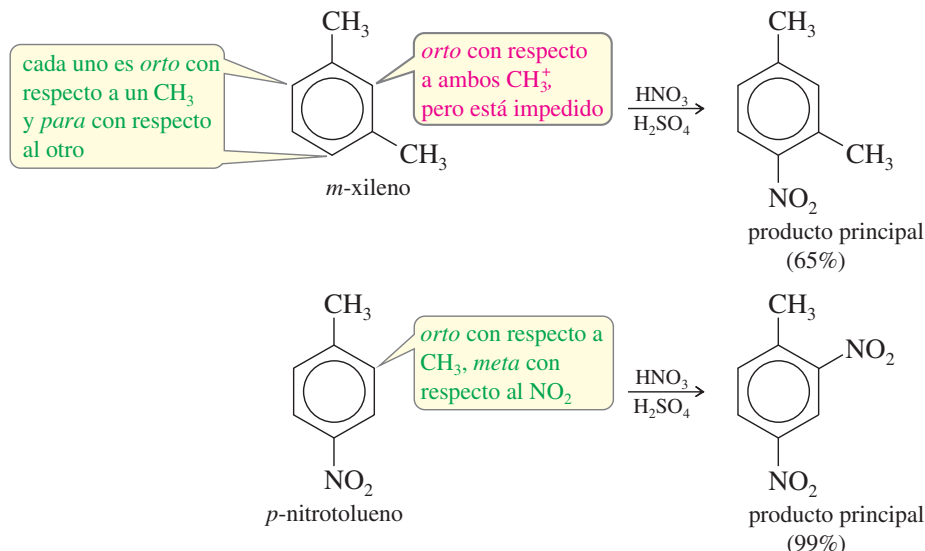


ácido *m*-nitrobenzoico
(desactivado)



ácido *m*-tolúico
no es evidente

En muchos casos, es fácil predecir la orientación de la adición. Por ejemplo, en el *m*-xileno hay dos posiciones *orto* con respecto a uno de los grupos metilo, y *para* con respecto al otro. La sustitución electrofílica se hace principalmente en esas dos posiciones que son equivalentes. Podrá haber alguna sustitución entre los dos grupos metilo (*orto* con respecto a ambos), pero esta posición tiene impedimento estérico y es menos reactiva que las otras dos posiciones activadas. En el *p*-nitrotolueno, el grupo metilo dirige a un electrófilo hacia sus posiciones *orto*. El grupo nitro dirige hacia los mismos lugares, ya que son sus posiciones *meta*.

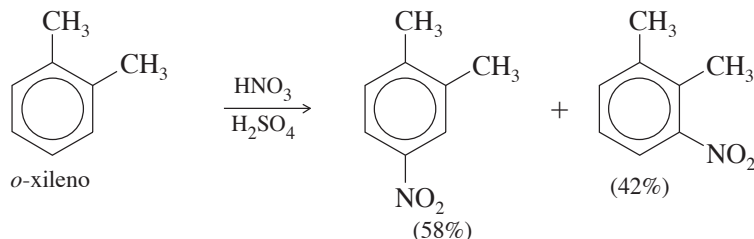


PROBLEMA 17-14

Indique cuáles serán los productos de la mononitración de los siguientes compuestos:

- | | |
|--|------------------------------------|
| (a) <i>o</i> -nitrotolueno | (b) <i>m</i> -clorotolueno |
| (c) ácido <i>o</i> -bromobenzoico | (d) ácido <i>p</i> -metoxibenzoico |
| (e) <i>m</i> -cresol (<i>m</i> -metilfenol) | (f) <i>o</i> -hidroxiacetofenona |

Cuando los efectos orientadores de dos o más sustituyentes se oponen, es más difícil indicar en dónde reaccionará un electrófilo. En muchos casos, se forman mezclas de productos. Por ejemplo, el *o*-xileno está activado en todas las posiciones y forma mezclas de sus productos de sustitución.

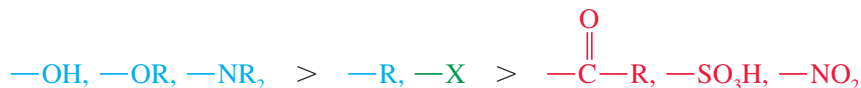


Cuando hay conflicto entre un grupo activador y uno desactivador, en general el grupo activador es el que dirige la sustitución. Podemos hacer una generalización importante:

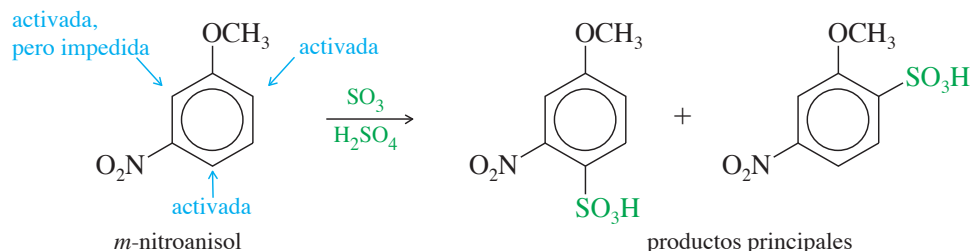
Por lo regular, los grupos activadores son orientadores más fuertes que los grupos desactivadores.

De hecho, es útil separar los sustituyentes en tres tipos, desde el más fuerte hasta el más débil.

1. Orientadores *orto-para* fuertes, que estabilizan los complejos sigma por resonancia. Como ejemplos están los grupos —OH , —OR y —NR_2 .
2. Orientadores *orto-para* moderados, como los grupos alquilo y los halógenos.

3. Todos los orientadores *meta*.

Si dos sustituyentes dirigen un electrófilo que llega hacia dos sitios diferentes de reacción, predomina el sustituyente del tipo fuerte. Si ambos son del mismo tipo, es probable que se produzcan mezclas. En la siguiente reacción predomina el grupo más fuerte y dirige al sustituyente entrante. El grupo metoxilo es un director más fuerte que el grupo nitro y la sustitución se lleva a cabo en *orto* y *para* con respecto al grupo metoxilo. Los efectos estéricos dificultan mucho la sustitución en la posición más impedida, que es la posición *orto* con respecto tanto al grupo metoxilo como al grupo nitro.

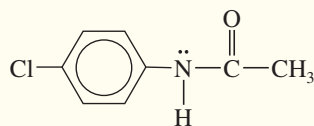
**Consejo**

para resolver problemas

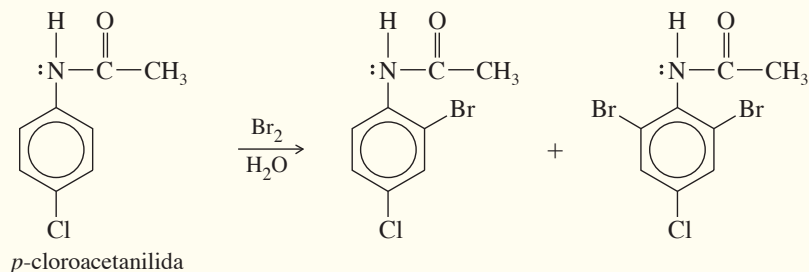
Para predecir cuáles serán los productos de compuestos con múltiples sustituyentes, vea cuáles sustituyentes son los activadores fuertes.

PROBLEMA RESUELTO 17-1

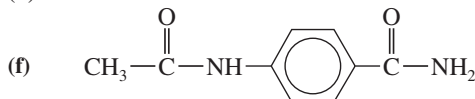
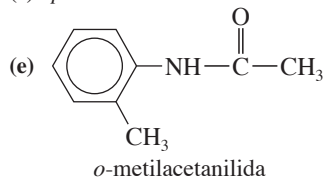
Prediga cuál(es) será(n) el(los) producto(s) principal(es) de la bromación de la *p*-cloroacetanilida.

**SOLUCIÓN**

El grupo amida ($-\text{NHCOCH}_3$) es un activador fuerte y orientador, porque el átomo de nitrógeno, con su par de electrones libres (no enlazados), está unido al anillo aromático. El grupo amida es un orientador más fuerte que el átomo de cloro, y la sustitución se lleva a cabo principalmente en las posiciones *orto* con respecto a la amida. Al igual que un grupo alcoxilo, el grupo amida es un grupo activador particularmente fuerte, y la reacción produce algo del producto dibromado.

**PROBLEMA 17-15**

Prediga cuáles serán los productos de mononitración de los siguientes compuestos aromáticos.

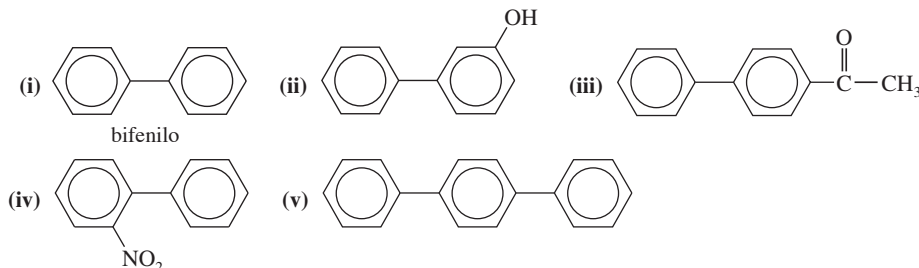
(a) *p*-metilanisol(b) *m*-nitroclorobenceno(c) *p*-clorofenol(d) *m*-nitroanisol

(Tenga en cuenta las estructuras de estos grupos. Una es activadora y la otra es desactivadora).

PROBLEMA 17-16

El *bifenilo* está formado por dos anillos de benceno unidos por un enlace sencillo. El sitio de sustitución para un *bifenilo* está determinado por (1) cuál anillo de fenilo está más activado (o menos desactivado), y (2) cuál posición en ese anillo es más reactiva, teniendo en cuenta que un sustituyente fenilo es orientador *orto-para*.

- (a) Use formas de resonancia de un complejo sigma para demostrar por qué un sustituyente fenilo debe ser orientador *orto-para*.
 (b) Prediga cuáles serán los productos de la mononitración de los siguientes compuestos:



Consejo para resolver problemas

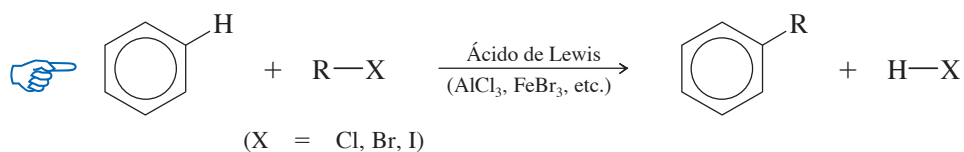
Cuando se trata de predecir cuáles serán los productos de sustitución para los compuestos con más de un anillo, primero vea cuál anillo está más activado (o menos desactivado). A continuación sólo vea ese anillo y decida cuál posición es la más reactiva.

Los carbocationes son quizá los electrófilos más importantes capaces de entrar como sustituyentes en los anillos aromáticos, porque con esta sustitución se forma un nuevo enlace carbono-carbono. Las reacciones de los carbocationes con los compuestos aromáticos fueron estudiadas por primera vez en 1877 por Charles Friedel, químico francés que trabajaba en alcaloides, y por James Crafts, su contraparte estadounidense. En presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, como el cloruro de aluminio (AlCl_3) o cloruro férrico (FeCl_3), los haluros de alquilo alquilan al benceno y forman alquilbencenos. A esta útil reacción se le llama **alquilación de Friedel-Crafts**.

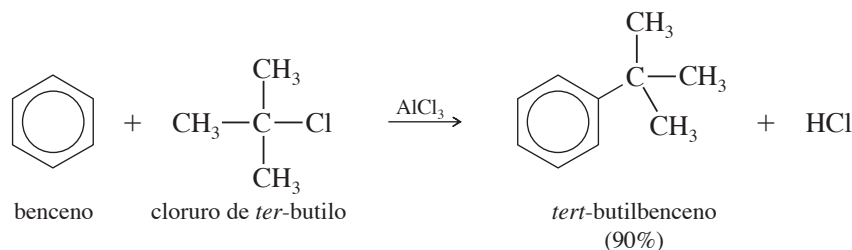
17-10

Alquilación Friedel-Crafts

Alquilación de Friedel-Crafts

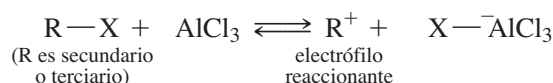


Por ejemplo, el cloruro de aluminio cataliza la alquilación del benceno por el cloruro de *ter*-butilo y se desprende HCl gaseoso.



Esta alquilación es una sustitución electrofílica aromática típica y el catión *ter*-butilo actúa como electrófilo. El catión *ter*-butilo se forma por reacción del cloruro de *ter*-butilo con el catalizador, cloruro de aluminio. El catión *ter*-butilo reacciona con el benceno y forma un complejo sigma. La pérdida de un protón forma el producto, *ter*-butilbenceno. El catalizador de cloruro de aluminio se regenera en el paso final.

En las alquilaciones de Friedel-Crafts se usan una gran variedad de haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. Con los haluros secundarios y terciarios es probable que el electrófilo reaccionante sea el carbocatión.

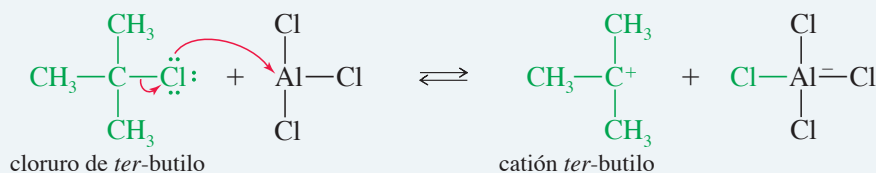


MECANISMO 17-5 Alquilación de Friedel-Crafts

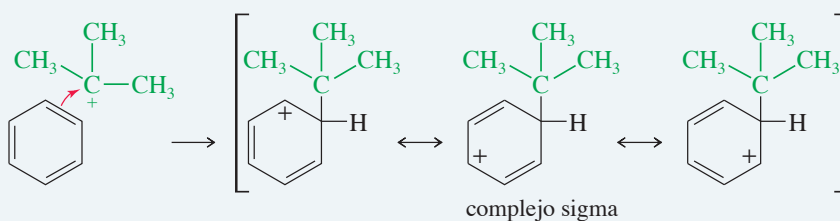
La alquilación de Friedel-Crafts es una sustitución electrofílica aromática en la que un catión alquilo funciona como electrófilo.

EJEMPLO: Alquilación del benceno por el catión *ter*-butilo.

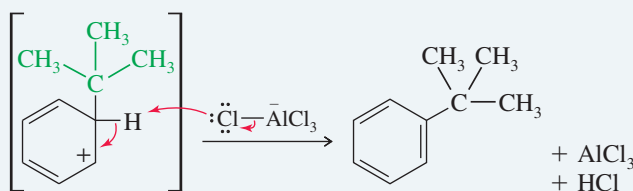
Paso 1: formación de un carbocatión.



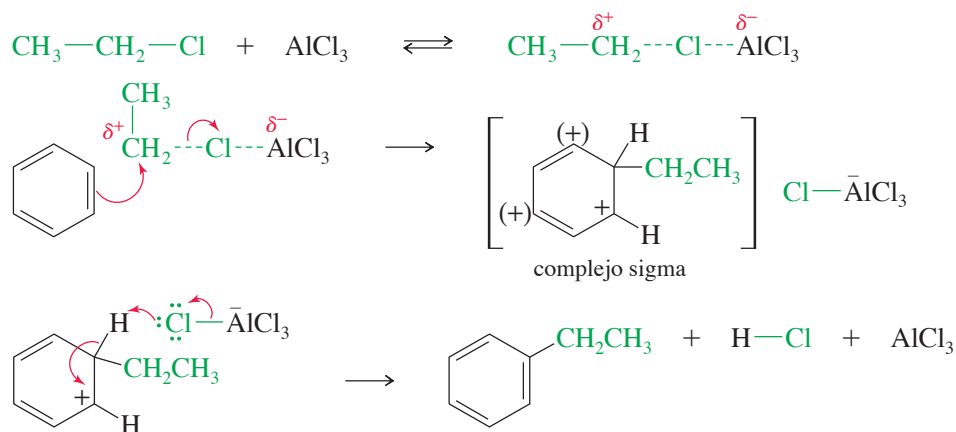
Paso 2: el ataque electrofílico forma un complejo sigma.



Paso 3: la pérdida de un protón regenera al anillo aromático y forma el producto alquilado.



Con los haluros de alquilo primarios, el carbocatión primario libre es muy inestable. Es probable que el electrófilo real sea un complejo entre el cloruro de aluminio y el haluro de alquilo. En este complejo, el enlace carbono-halógeno está debilitado (como se indica mediante líneas interrumpidas en la siguiente figura) y hay una carga positiva considerable en el átomo de carbono. El mecanismo de la reacción de cloruro de etilo con benceno, catalizada por cloruro de aluminio, es el siguiente:



PROBLEMA 17-17

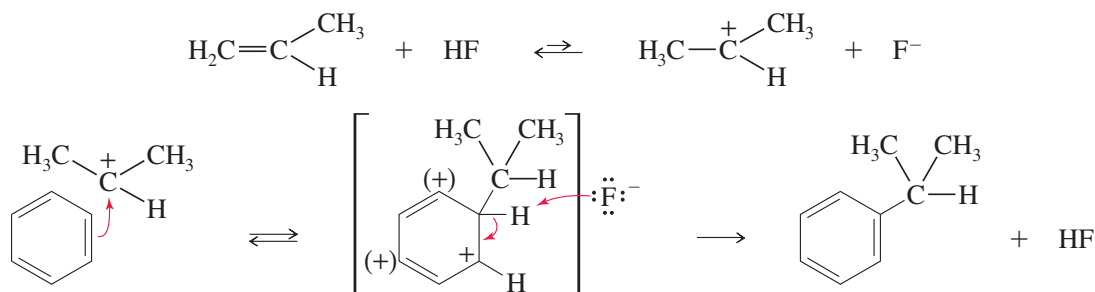
Proponga cuáles serán los productos (si los hay) y los mecanismos en las siguientes reacciones catalizadas por AlCl_3 :

(a) clorociclohexano con benceno (b) cloruro de metilo con anisol

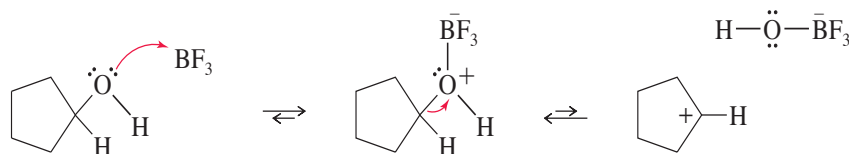
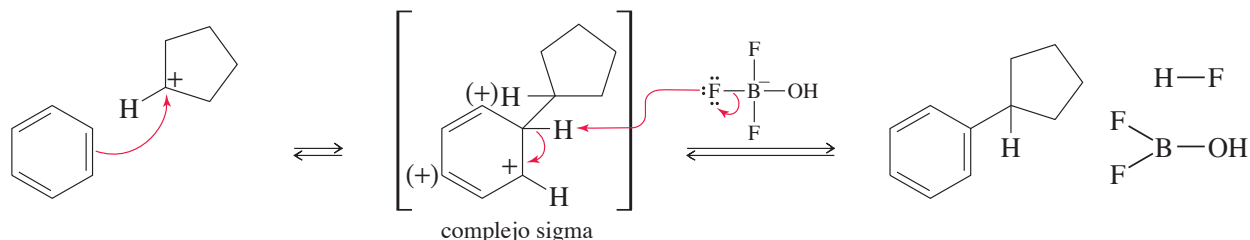
* (c) 3-cloro-2,2-dimetilbutano con isopropilbenceno

Alquilación de Friedel-Crafts usando otras fuentes de carbocationes Ya se han visto varias maneras de generar carbocationes, y la mayor parte de ellas se pueden utilizar para llevar a cabo reacciones de alquilación tipo Friedel-Crafts. Dos métodos que se usan con frecuencia son protonar alquenos y tratar alcoholes con BF_3 .

Los alquenos se protonan con HF y forman carbocationes. El ion fluoruro es un nucleófilo débil y no ataca de inmediato al carbocatión. Si está presente el benceno (o un derivado activado del benceno), se produce la sustitución electrofílica. El paso de la protonación sigue la regla de Markovnikov y forma el carbocatión más estable, el cual es el que alquila al anillo aromático.



Los alcoholes son otra fuente para formar carbocationes para alquilaciones de Friedel-Crafts. Con frecuencia, los alcoholes forman carbocationes cuando se tratan con ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro (BF_3). Si está presente el benceno (u otro derivado activado del benceno), puede ocurrir la sustitución.

Formación del catión*Sustitución electrofílica del benceno*

El BF_3 que se usa en esta reacción se consume, no se regenera. Se necesita un equivalente completo del ácido de Lewis, y por ello se dice que la reacción está *promovida* por el BF_3 , y no que está *catalizada* por el BF_3 .

PROBLEMA 17-18

Para cada una de las siguientes reacciones, describa la generación del electrófilo y prediga cuáles serán los productos.

(a) benceno + ciclohexeno + HF (b) alcohol *ter*-butilico + benceno + BF_3

(c) *ter*-butilbenceno + 2-metilpropeno + HF (d) 2-propanol + tolueno + BF_3

Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts Aunque la alquilación de Friedel-Crafts parece buena en principio, tiene tres grandes limitaciones que restringen mucho su aplicación.

Limitación 1 Las reacciones de Friedel-Crafts sólo funcionan con el benceno, derivados activados del benceno y haluros de benceno. No funcionan con sistemas fuertemente desactivados, como el nitrobenzénico, ácido bencensulfónico y fenilcetonas. En algunos casos, se puede obviar esta limitación agregando el grupo desactivador o cambiando un grupo activador en un grupo desactivador *después* de efectuar la reacción de Friedel-Crafts.

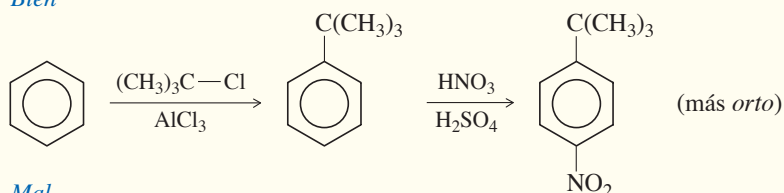
PROBLEMA RESUELTO 17-2

Diseñe una síntesis del *p*-nitro-*ter*-butilbenceno a partir del benceno.

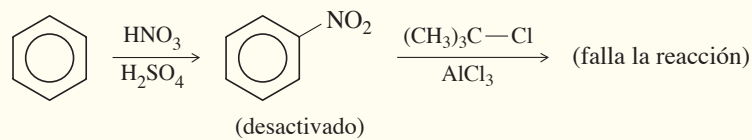
SOLUCIÓN

Para preparar el *p*-nitro-*ter*-butilbenceno, primero se usaría una reacción de Friedel-Crafts para formar el *ter*-butilbenceno. La reacción de nitración permite obtener el producto correcto. Si hubiera que preparar primero el nitrobenzénico, no funcionaría la reacción de Friedel-Crafts para adicionar el grupo *ter*-butilo.

Bien



Mal



Consejo para resolver problemas

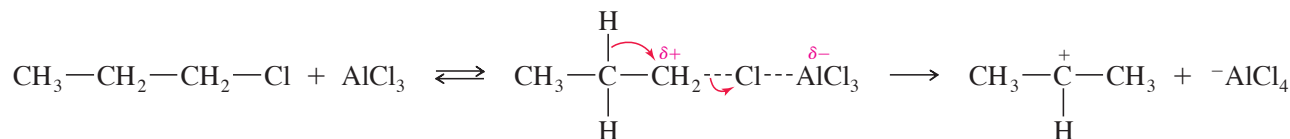
Las reacciones de Friedel-Crafts fallan con sistemas muy desactivados.

Consejo para resolver problemas

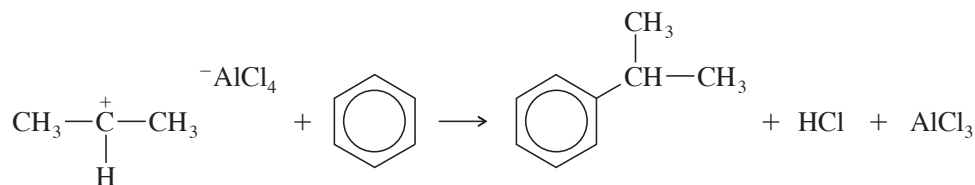
Los carbocationes alquilo para las alquilaciones de Friedel-Crafts son propensos a los reordenamientos.

Limitación 2 Como otras reacciones de carbocationes, la alquilación de Friedel-Crafts es susceptible a los reordenamientos del carbocatión. El resultado es que sólo se pueden preparar ciertos alquilbencenos mediante la alquilación de Friedel-Crafts. Con esta alquilación se pueden preparar *ter*-butilbenceno, isopropilbenceno y etilbenceno, porque los cationes correspondientes no son propensos a reordenarse en su esqueleto. Sin embargo, veamos qué ocurriría al tratar de preparar *n*-propilbenceno por medio de una alquilación de Friedel-Crafts.

Por ionización con reordenamiento se produce el catión isopropilo



La reacción con el benceno forma isopropilbenceno

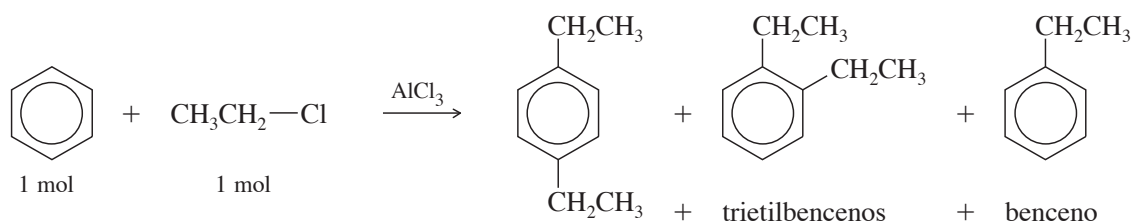


Consejo para resolver problemas

Las alquilaciones de Friedel-Crafts son propensas a una alquilación múltiple.

Limitación 3 Como los grupos alquilo son sustituyentes activadores, el producto de la alquilación de Friedel-Crafts es *más reactivo* que la materia prima. Son difíciles de evitar las alquilaciones múltiples. Esta limitación puede ser grave. Si se necesita preparar etilbenceno, podríamos tratar de agregar algo de AlCl_3 a una mezcla de 1 mol de cloruro de etilo y 1 mol de benceno. Sin embargo, cuando se forma algo de etilbenceno, éste se encuentra activado y reacciona con una mayor rapidez que el benceno mismo. Entonces, el producto es una mezcla

de algo de dietilbencenos (*orto* y *para*), algo de trietilbencenos, una pequeña cantidad de etilbenceno, y algo de benceno sobrante.



El problema de la sobrealkilación se puede minimizar usando un gran exceso de benceno. Por ejemplo, si se usa 1 mol de cloruro de etilo con 50 moles de benceno, la concentración de etilbenceno siempre es baja, y es más probable que el electrófilo reaccione con el benceno más que con el etilbenceno. Mediante una destilación se separa el producto del exceso de benceno. Es un método que se usa con frecuencia en la industria, ya que con una destilación continua se puede recircular el benceno que no ha reaccionado.

En el laboratorio, con frecuencia se deben alquilar los compuestos aromáticos que son más costosos que el benceno. Como no nos podemos dar el lujo de usar un gran exceso de la materia prima, necesitamos un método más selectivo. Por fortuna, la acilación de Friedel-Crafts, que se describirá en la sección 17-11, introduce sólo un grupo sin el peligro de tener reacciones de polialquilación o reordenamientos.

PROBLEMA 17-19

Prediga cuáles serán los productos (si los hay) de las siguientes reacciones:

- benceno (exceso) + cloruro de isobutilo + AlCl_3
- tolueno (exceso) + 1-butanol + BF_3
- nitrobenceno (exceso) + 2-cloropropano + AlCl_3
- benceno (exceso) + 3,3-dimetilbut-1-eno + HF

PROBLEMA 17-20

¿Cuáles reacciones producirán el producto que se desea con buenos rendimientos? Puede suponer que en cada caso se agrega cloruro de aluminio como catalizador. Para las reacciones que no produzcan buen rendimiento del producto que se desea, prediga cuáles son los productos principales.

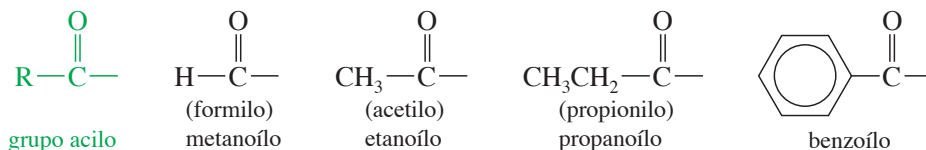
Reactivos	Producto que se desea
(a) benceno + bromuro de <i>n</i> -butilo	<i>n</i> -butilbenceno
(b) etilbenceno + cloruro de <i>ter</i> -butilo	<i>p</i> -etil- <i>ter</i> -butilbenceno
(c) bromobenceno + cloruro de etilo	<i>p</i> -bromoetilbenceno
(d) benzamida (PhCONH_2) + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	<i>p</i> -etilbenzamida
(e) tolueno + HNO_3 , H_2SO_4 + calor	2,4,6-trinitrotolueno (TNT)

PROBLEMA 17-21

Indique cómo sintetizaría los siguientes derivados aromáticos a partir del benceno.

- p*-*ter*-butilnitrobenceno
- ácido *p*-toluensulfónico
- p*-clorotolueno

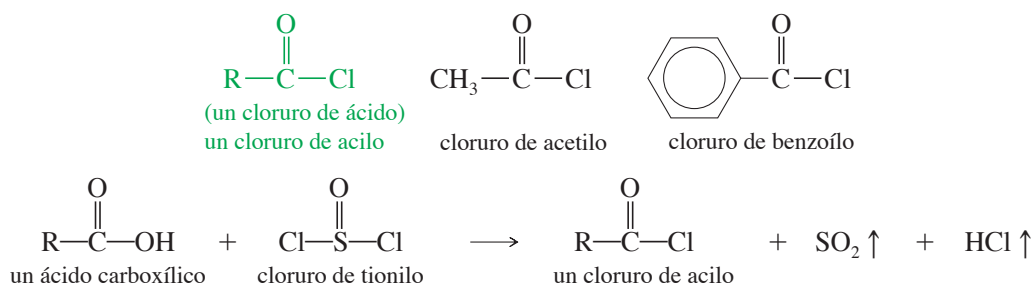
Un **grupo acilo** es un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo. Los grupos acilo reciben su nombre sistemático eliminando la *-o* final del nombre de un alcano y agregando el sufijo *-ilo*. Con frecuencia se usan los nombres históricos en los casos del *grupo formilo*, *grupo acetilo* y *grupo propionilo*.



17-11

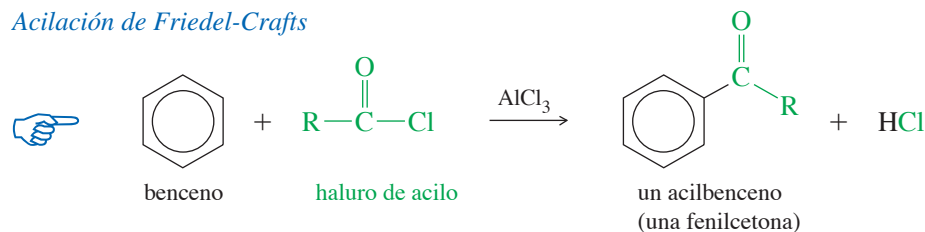
Acilación de Friedel-Crafts

Un **cloruro de acilo** es un grupo acilo unido a un átomo de cloro. Los cloruros de acilo se obtienen haciendo reaccionar los ácidos carboxílicos correspondientes con cloruro de tionilo. En consecuencia, a los cloruros de acilo también se les llama **cloruros de ácido**. Describiremos con más detalle los cloruros de acilo al estudiar los derivados de los ácidos en el capítulo 21.

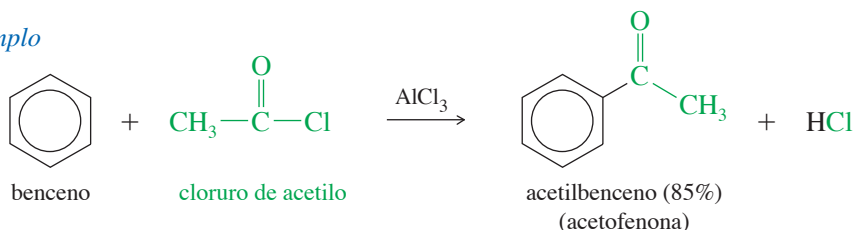


En presencia de cloruro de aluminio, un cloruro de acilo reacciona con benceno (o un derivado activado de benceno) y forma una fenilcetona: un *acilbenceno*. La **acilación de Friedel-Crafts** es análoga a la alquilación de Friedel-Crafts, pero el reactivo es un cloruro de acilo en lugar de un haluro de alquilo, y el producto es un acilbenceno (una “fenona”) en lugar de un alquilbenceno.

Acilación de Friedel-Crafts



Ejemplo



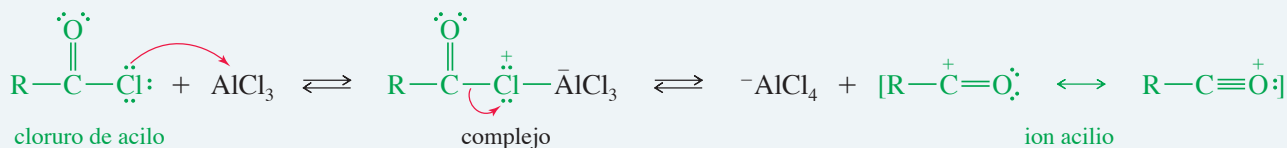
17-11A Mecanismo de la acilación

El mecanismo de la acilación de Friedel-Crafts (que se muestra a continuación) se parece al de la alquilación, pero el electrófilo es un **ion acilio** estabilizado por resonancia. El ion acilio reacciona con el benceno o con un derivado activado del benceno a través de una sustitución electrofílica aromática para formar un acilbenceno.

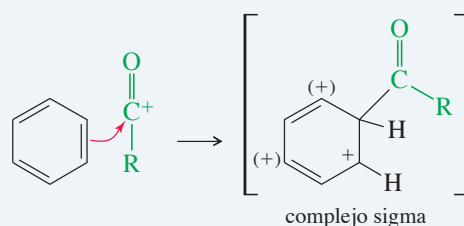
MECANISMO 17-6 Acilación de Friedel-Crafts

La acilación de Friedel-Crafts es una sustitución electrofílica aromática, donde un ion acilio es el electrófilo.

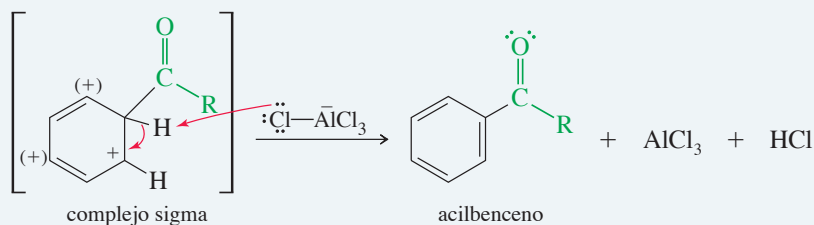
Paso 1: formación de un ion acilio.



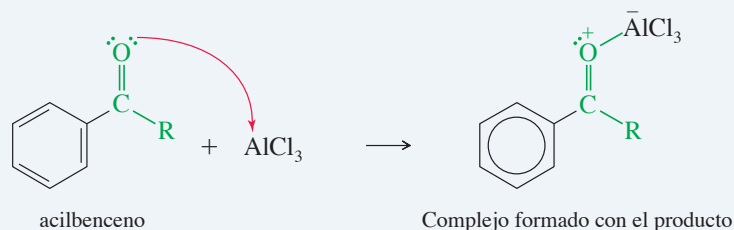
Paso 2: el ataque electrofílico forma un complejo sigma.



Paso 3: la pérdida de un protón regenera el sistema aromático.

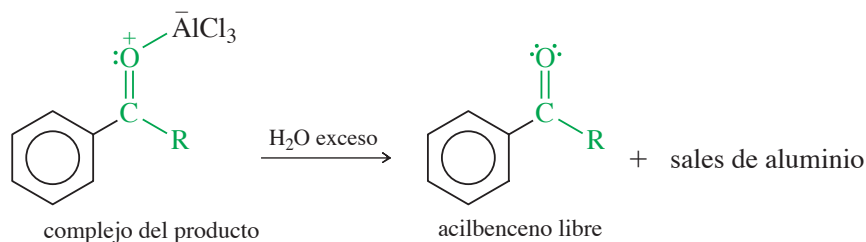


Paso 4: formación de un complejo con el producto.

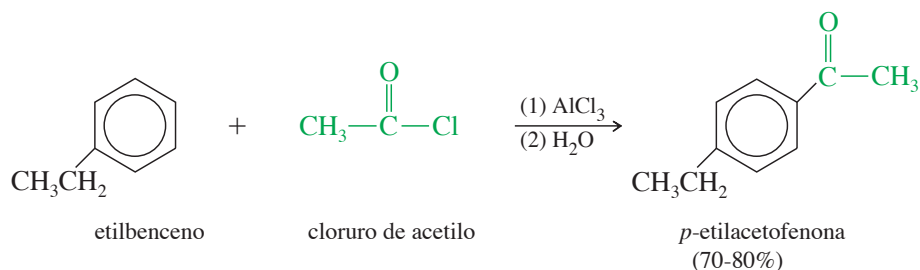


Se debe hidrolizar (con agua) el complejo del producto para liberar al acilbenceno.

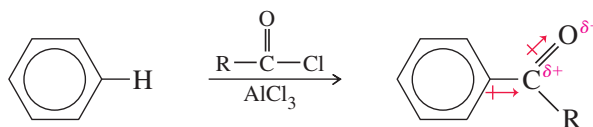
El producto de la acilación (el acilbenceno) es una cetona. El grupo carbonilo de la acetona tiene electrones no enlazados que forman un complejo con el ácido de Lewis (AlCl_3) y requieren un equivalente completo de AlCl_3 en la acilación. El producto inicial es el complejo de cloruro de aluminio y el acilbenceno. Con la adición de agua se hidroliza el complejo y se forma el acilbenceno libre.



En la acilación de Friedel-Crafts, el electrófilo parece ser un complejo grande y voluminoso, como $\text{R}-\text{C}^+=\text{O}-\text{AlCl}_4^-$. Suele predominar la sustitución *para* cuando el sustrato aromático tiene un grupo orientador *orto-para*, posiblemente porque el electrófilo es demasiado voluminoso para que ataque con eficacia en la posición *orto*. Por ejemplo, cuando el etilbenceno reacciona con cloruro de acetilo, el producto principal es la *p*-etilacetofenona.



Una de las propiedades más atractivas de la acilación de Friedel-Crafts es la desactivación del producto hacia una sustitución posterior. El acilbenceno tiene un grupo carbonilo (grupo desactivador) unido al anillo aromático. Como las reacciones de Friedel-Crafts no se efectúan en anillos fuertemente desactivados, la acilación se detiene después de que ha ocurrido una sustitución.



De este modo, la acilación de Friedel-Crafts supera dos de las tres limitaciones de la alquilación: el ion acilio está estabilizado por resonancia, por lo que no hay reordenamientos, y el producto acilbenceno está desactivado, por lo que no hay más reacción de sustitución. Sin embargo, al igual que en la alquilación, la acilación falla con los anillos aromáticos fuertemente desactivados.

RESUMEN

Comparación de la alquilación y la acilación de Friedel-Crafts

Alquilación

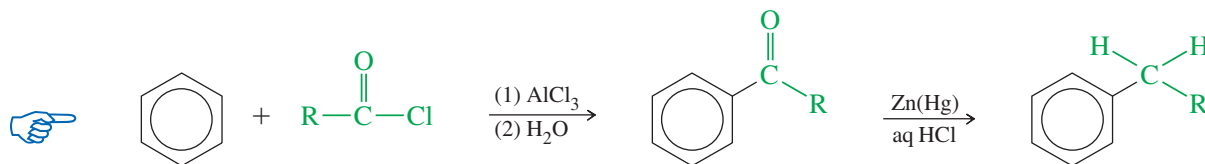
No se puede usar la alquilación con derivados fuertemente desactivados.
 Los carbocationes que intervienen en las alquilaciones se pueden reordenar.
 Por lo regular, la polialquilación es un problema.

Acilación

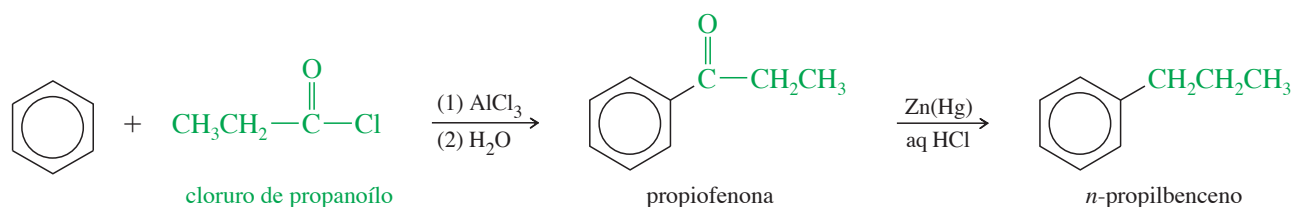
También sucede: sólo son adecuados el benceno los halobencenos y los derivados activados.
 Los iones acilio están estabilizados por resonancia y no están propensos a reordenamientos.
 La acilación forma un acilbenceno desactivado, el cual ya no reacciona más.

17-11B La reducción de Clemmensen: síntesis de los alquilbencenos

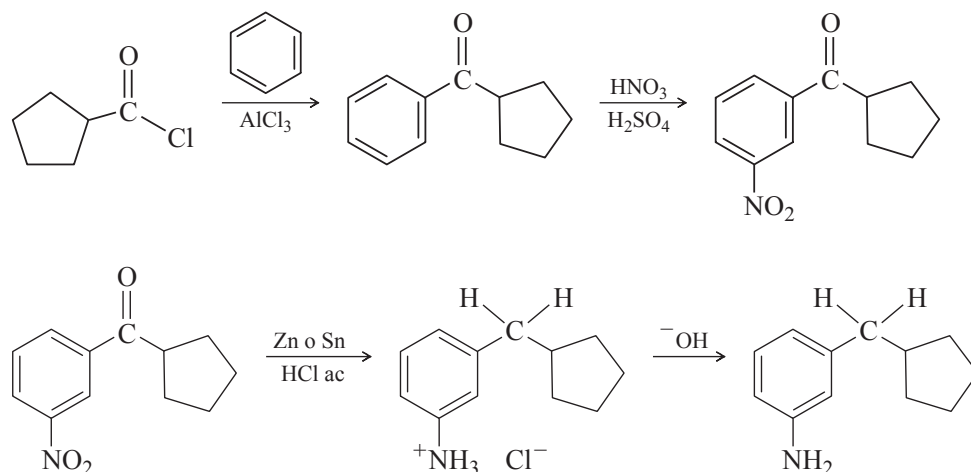
¿Cómo sintetizar los alquilbencenos que no pueden prepararse por medio de una alquilación de Friedel-Crafts? Para preparar el acilbenceno se usa la acilación de Friedel-Crafts, y a continuación se reduce el acilbenceno a un alquilbenceno usando la **reducción de Clemmensen**: se trata con HCl y zinc amalgamado (zinc tratado con sales de mercurio).



Con esta secuencia de dos pasos se pueden sintetizar muchos alquilbencenos que son imposibles de obtener por medio de una alquilación directa. Por ejemplo, vimos antes que el *n*-propilbenceno no puede prepararse a través de una alquilación de Friedel-Crafts. El benceno reacciona con el cloruro de *n*-propilo y el AlCl_3 , y se forma isopropilbenceno junto con algo de diisopropilbenceno. Sin embargo, en la acilación el benceno reacciona con el cloruro de propanoilo y AlCl_3 para formar la etil fenil cetona (propiofenona), que se reduce con facilidad a *n*-propilbenceno.



Los reactivos y las condiciones para llevar a cabo la reducción de Clemmensen son parecidos a los que se usan para reducir un grupo nitro para formar una amina. La sustitución aromática, seguida por la reducción, es un proceso valioso para obtener compuestos con patrones específicos de sustitución, como en la siguiente síntesis:



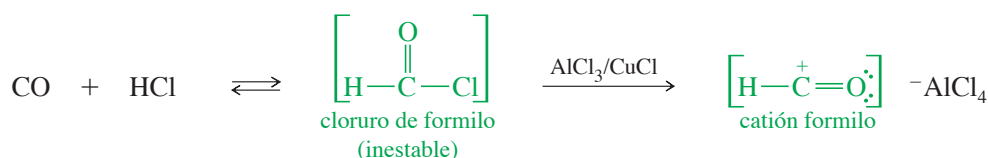
Los ácidos carboxílicos y los anhídridos de ácido también sirven como agentes acilantes en las reacciones de Friedel-Crafts. En los capítulos 20 y 21 describiremos esos agentes acilantes al estudiar las reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados.

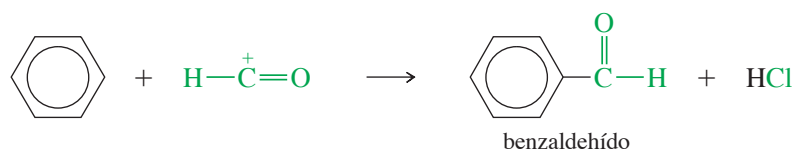
17-11C La formilación de Gatterman-Koch: síntesis de los benzaldehídos

No podemos agregar un grupo formilo al benceno usando la acilación de Friedel-Crafts de la forma acostumbrada. El problema estriba en que el reactivo necesario, el cloruro de formilo, es inestable y no puede comprarse ni almacenarse.



Se puede lograr la formilación usando una mezcla de monóxido de carbono y HCl a alta presión, junto con un catalizador formado por cloruro cuproso (CuCl) y cloruro de aluminio. Esta mezcla genera el catión formilo, posiblemente mediante una concentración pequeña de cloruro de formilo. La reacción con el benceno da el formilbenceno, mejor conocido como benzaldehído. Esta reacción se llama **síntesis de Gatterman-Koch** y se usa mucho en la industria para sintetizar los arilaldehídos.



**PROBLEMA 17-22**

Indique cómo usaría la acilación de Friedel-Crafts, la reducción de Clemmensen y la síntesis de Gatterman-Koch para preparar los siguientes compuestos:

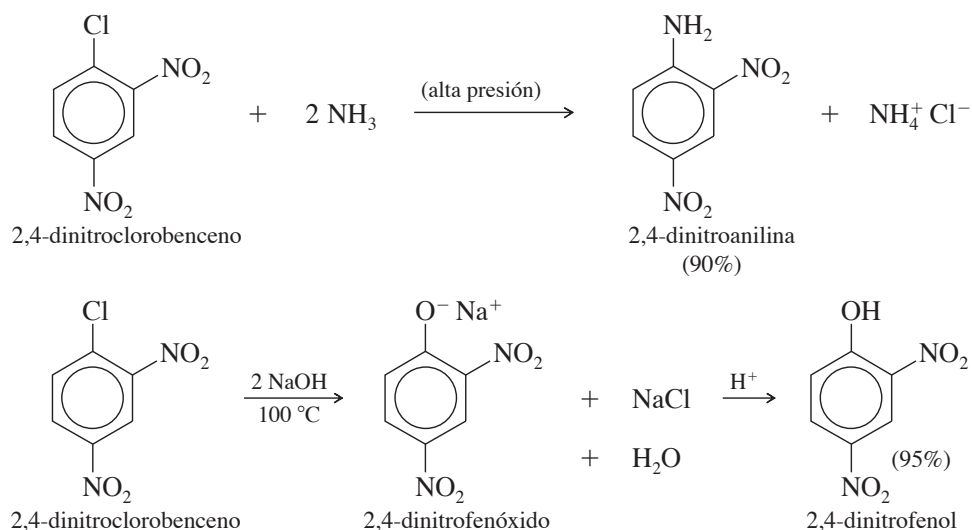
- (a) $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ isobutil fenil cetona
 (b) $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ *tert*-butil fenil cetona
 (c) $\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Ph}$ difenil cetona
 (d) *p*-metoxibenzaldehído
 (e) 3-metil-1-fenilbutano
 (f) 1-fenil-2,2-dimetilpropano
 (g) *n*-butilbenceno
 (h) $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ (a partir del benceno)

Consejo para resolver problemas

En general, las acilaciones de Friedel-Crafts no presentan reordenamientos ni sustituciones múltiples. Sin embargo, no se efectúan en anillos fuertemente desactivados.

17-12**Sustitución nucleofílica aromática**

Los nucleófilos pueden desplazar iones haluro de los haluros de arilo, en particular si hay grupos atractores de densidad electrónica fuertes en posiciones *orto* o *para* con respecto al haluro. Como un nucleófilo sustituye a un grupo saliente en un anillo aromático, a este tipo de reacciones se le llama **sustitución nucleofílica aromática**. Los ejemplos que siguen muestran que tanto el amoníaco como el ion hidróxido pueden desplazar al cloruro del 2,4-dinitroclorobenceno:



La sustitución *nucleofílica* aromática tiene aplicaciones mucho más restringidas que la sustitución *electrofílica* aromática. En la sustitución nucleofílica aromática, un nucleófilo fuerte sustituye a un grupo saliente, que puede ser un haluro. ¿Cuál es el mecanismo de la sustitución nucleofílica aromática? No puede ser el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$, porque los haluros de arilo no pueden alcanzar la geometría correcta necesaria para un desplazamiento por el lado opuesto al haluro. El anillo aromático bloquea el acercamiento del nucleófilo por atrás del carbono unido al halógeno.

Tampoco puede intervenir el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$. Se requieren nucleófilos fuertes para la sustitución nucleofílica aromática, y la rapidez de reacción es proporcional a la concentración del nucleófilo. Por lo tanto, el nucleófilo debe intervenir en el paso limitante de la rapidez de la reacción.

Los sustituyentes atractores de densidad electrónica, como los grupos nitro, *activan* al anillo hacia la sustitución nucleofílica aromática, lo que parece indicar que en el estado de transición se está desarrollando una carga negativa en el anillo. De hecho, las sustituciones nucleofílicas aromáticas son difíciles cuando no hay por lo menos un grupo atractor de densidad electrónica fuerte. (Este efecto es lo contrario de la sustitución *electrofílica* aromática, donde los sustituyentes atractores de densidad electrónica desaceleran o detienen la reacción).

Se han estudiado con detalle las sustituciones nucleofílicas aromáticas. Uno de dos mecanismos puede estar implicado, dependiendo de los reactivos. Un mecanismo es similar al mecanismo de sustitución electrofílica aromática, excepto que participan nucleófilos y carbaniones, en lugar de electrófilos y carbocationes. El otro mecanismo implica al “bencino”, un compuesto intermediario interesante y raro.

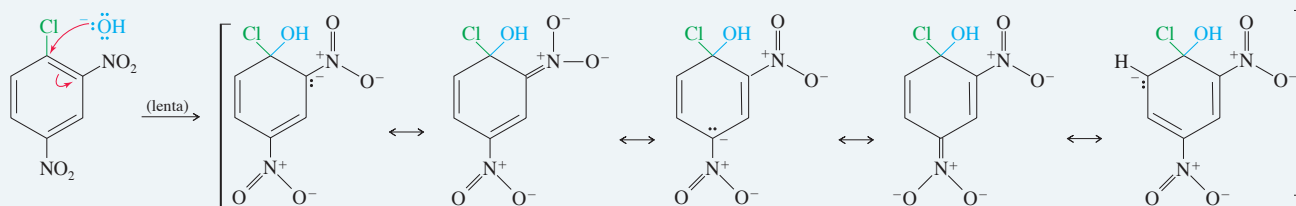
17-12A El mecanismo de adición-eliminación

Veamos la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con hidróxido de sodio (que se muestra a continuación). Cuando el hidróxido (el nucleófilo) ataca al carbono que tiene el cloro, se forma un complejo sigma con carga negativa. La carga negativa está deslocalizada sobre los carbonos *orto* y *para* del anillo, y además está deslocalizada en los grupos nitro atractores de densidad electrónica. La pérdida de cloruro del complejo sigma forma el 2,4-dinitrofenol, el cual se desprotona en esta disolución básica.

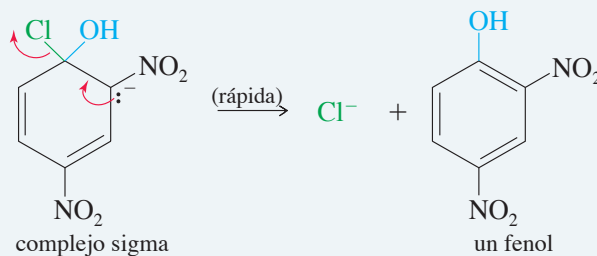
MECANISMO 17-7 Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación)

El mecanismo de adición-eliminación requiere grupos atractores de densidad electrónica fuertes para estabilizar un complejo sigma con carga negativa.

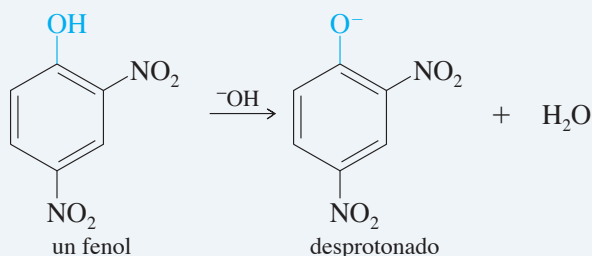
Paso 1: el ataque por el nucleófilo produce un complejo sigma estabilizado por resonancia.



Paso 2: la pérdida del grupo saliente forma el producto.

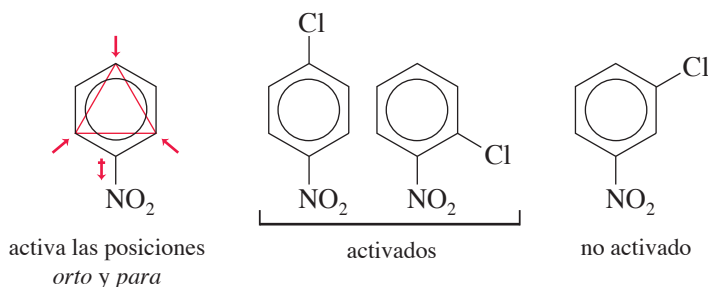


Paso 3: este producto (un fenol) es ácido, y la base lo desprotona.



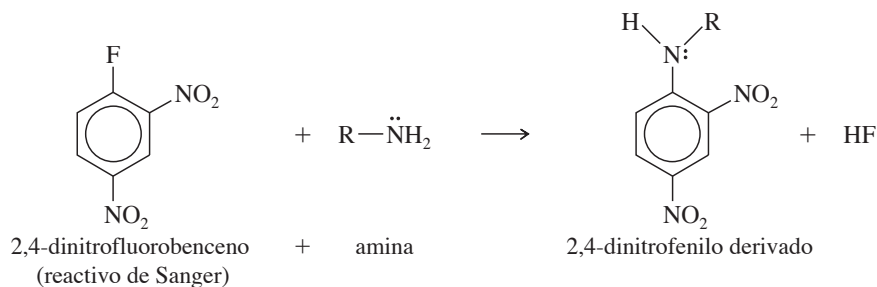
Después de que se termina la reacción, se agregaría ácido para reprotonar al ion fenóxido y obtener el fenol.

Las formas de resonancia que se ven en este mecanismo ilustran la forma en la que los grupos nitro en posiciones *orto* y *para* con respecto al halógeno ayudan a estabilizar al compuesto intermediario (y al estado de transición que lo produce). Sin grupos atracciónes de densidad electrónica fuertes en esas posiciones, no es probable que ocurra la formación del complejo sigma de carga negativa.



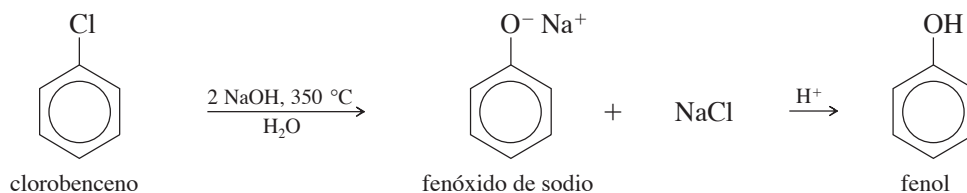
PROBLEMA 17-23

El ion fluoruro suele ser un mal grupo saliente, porque no es muy polarizable. El fluoruro hace de grupo saliente en el reactivo de Sanger (2,4-dinitrofluorobenceno) que se usa para determinar las estructuras de péptidos (capítulo 24). Explique por qué el fluoruro funciona como grupo saliente en esta sustitución nucleofílica aromática, aun cuando es mal grupo saliente en los mecanismos S_N1 y S_N2 .



17-12B El mecanismo del bencino: adición-eliminación

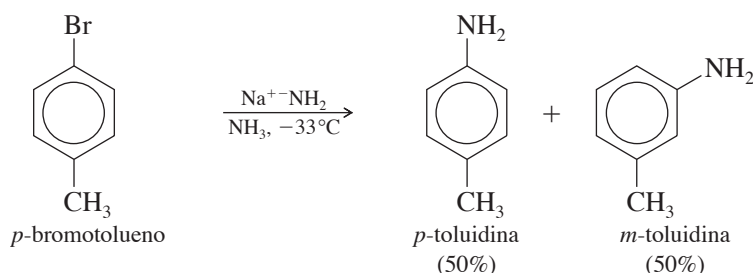
El mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica aromática requiere que haya sustituyentes atracciónes de densidad electrónica fuertes en el anillo aromático. Sin embargo, bajo condiciones extremas, los halobencenos no activados reaccionan con bases fuertes. Por ejemplo, una síntesis comercial del fenol (el “proceso Dow”) consiste en tratar clorobenceno con hidróxido de sodio y una pequeña cantidad de agua en un reactor a presión y a 350 °C:



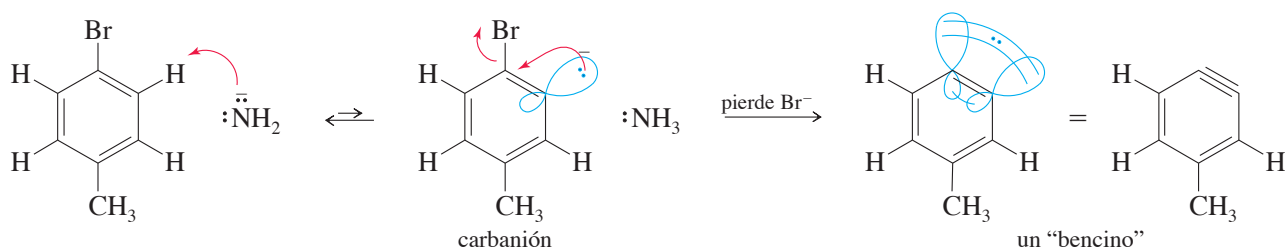
De igual manera, el clorobenceno reacciona con amiduro de sodio (NaNH_2 , una base extremadamente fuerte) para formar anilina, Ph-NH_2 . Esta reacción no requiere altas temperaturas y se efectúa en amoníaco líquido a -33°C .

La sustitución nucleofílica de derivados desactivados de benceno se efectúa a través de un mecanismo diferente al de la adición-eliminación que vimos con los halobencenos nitro-sus-

tituidos. Una clave del mecanismo es la reacción de *p*-bromotolueno con amida de sodio. El producto es una mezcla 50:50 de *m*- y *p*-toluidina.

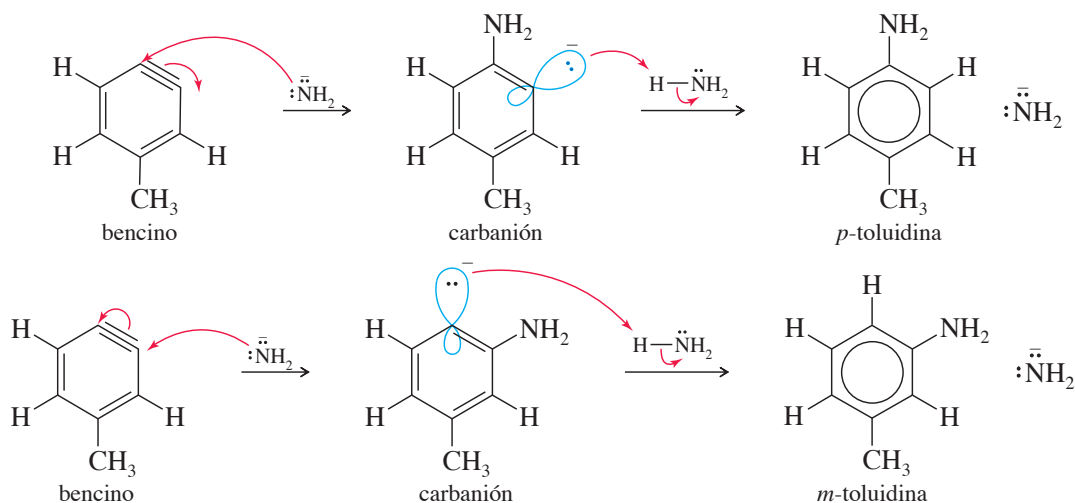


Se pueden explicar estos dos productos a través de un mecanismo de adición-eliminación, llamado **mecanismo del bencino**, por el excepcional compuesto que se forma como intermediario. El amiduro de sodio (o el hidróxido de sodio en el proceso Dow) reacciona como una *base*, sustrayendo un protón. El producto es un carbanión con una carga negativa y un par de electrones no enlazado, localizado en el orbital sp^2 que alguna vez formaba el enlace C—H.



El carbanión puede expulsar al ion bromuro y transformarse en una especie neutra. A medida que el bromuro sale con sus electrones de enlace, queda un orbital sp^2 vacío. Este orbital se traslapa con el orbital lleno vecino a él y forma un enlace adicional entre esos dos átomos de carbono. Los dos orbitales sp^2 están a 60° entre sí, por lo que su traslape no es muy efectivo. Este compuesto intermediario reactivo se llama **bencino**, porque se puede representar con un enlace triple entre estos dos átomos de carbono. Los enlaces triples suelen ser lineales; sin embargo, éste es un enlace triple muy reactivo y muy tensionado.

El ion amiduro es un nucleófilo fuerte y ataca a cualquier extremo del enlace triple del bencino, débil y reactivo. La siguiente protonación forma la toluidina. Más o menos la mitad del producto resulta del ataque por el ion amiduro al carbono *meta*, y la otra mitad del ataque en el carbono *para*.



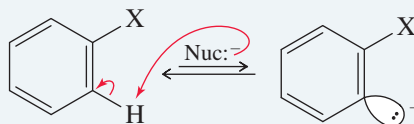
En resumen, el mecanismo del bencino opera cuando el halobenceno está inactivado frente a la sustitución nucleofílica aromática, y se emplean condiciones drásticas como el uso de una base fuerte. Una eliminación en dos pasos forma un bencino como intermediario reactivo. El ataque nucleofílico seguido de una protonación, forma el producto sustituido.

MECANISMO 17-8

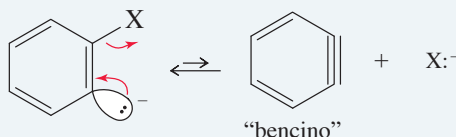
Sustitución nucleofílica aromática
(mecanismo del bencino)

El mecanismo del bencino (adición-eliminación) es posible cuando el anillo no contiene grupos atractores de densidad electrónica fuertes. Suele requerir una base fuerte o altas temperaturas.

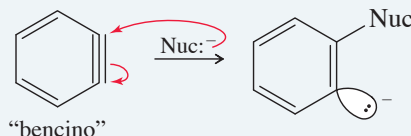
Paso 1: la desprotonación en la posición adyacente al grupo saliente forma un carbanión.



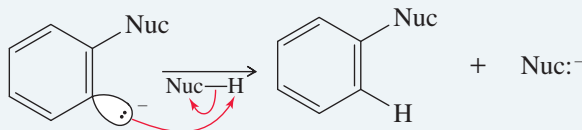
Paso 2: el carbanión expulsa al grupo saliente para formar un “bencino” como intermediario.



Paso 3: el nucleófilo ataca en cualquiera de los extremos del enlace triple y reactivo del bencino.



Paso 4: por medio de una reprotonación se obtiene el producto.



Consejo para resolver problemas

Con grupos atractores de densidad electrónica fuertes en posiciones *orto* o *para*, el mecanismo de adición-eliminación es más probable. Sin esos grupos activadores se requieren condiciones más enérgicas, y se hace más probable el mecanismo del bencino.

PROBLEMA 17-24

Proponga un mecanismo que muestre por qué el *p*-clorotolueno reacciona con hidróxido de sodio a 350 °C para formar una mezcla de *p*-cresol y *m*-cresol.

PROBLEMA 17-25

Proponga mecanismos e indique los productos que espera obtener en las siguientes reacciones.

- (a) 2,4-dinitroclorobenceno + metóxido de sodio (NaOCH₃)
- (b) 2,4-dimetilclorobenceno + hidróxido de sodio, 350 °C
- (c) *p*-nitrobromobenceno + metilamina (CH₃-NH₂)
- (d) 2,4-dinitroclorobenceno + hidrazina (H₂N-NH₂) en exceso

PROBLEMA 17-26

La reacción de sustitución nucleofílica aromática proporciona uno de los métodos más utilizados para sintetizar fenoles. (Otro método se describe en la sección 19-18). Indique cómo sintetizaría los siguientes fenoles usando benceno o tolueno como materias primas aromáticas, y explique por qué en algunos casos se obtendrían mezclas de productos.

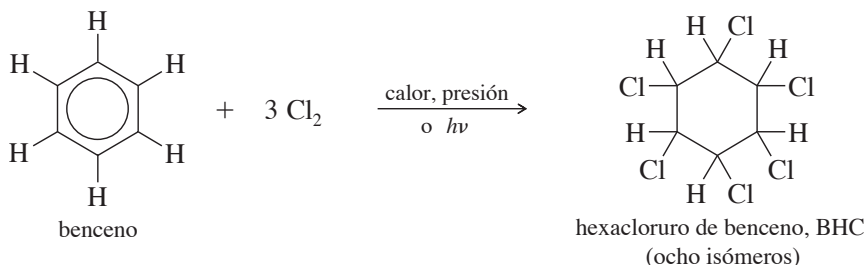
- (a) *p*-nitrofenol (b) 2,4,6-tribromofenol (c) *p*-clorofenol
- (d) *m*-cresol (e) *p*-*n*-butilfenol

PROBLEMA 17-27

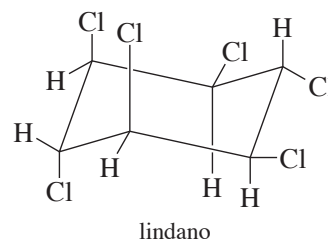
El enlace triple del bencino, muy reactivo, es un dienófilo poderoso. Indique cuál será el producto de la reacción de Diels-Alder del bencino (el cual se forma a partir de diclorobenceno, NaOH y calor) con ciclopentadieno.

17-13A Cloración

Aunque la reacción de sustitución es más común, los compuestos aromáticos pueden experimentar reacciones de adición si se usan condiciones drásticas. Cuando el benceno se trata con un exceso de cloro, calor y presión (o con irradiación de luz), se adicionan seis átomos de cloro formando el 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. Este producto se llama con frecuencia *hexacloruro de benceno* (BHC, por sus siglas en inglés) y se sintetiza por la cloración directa del benceno.

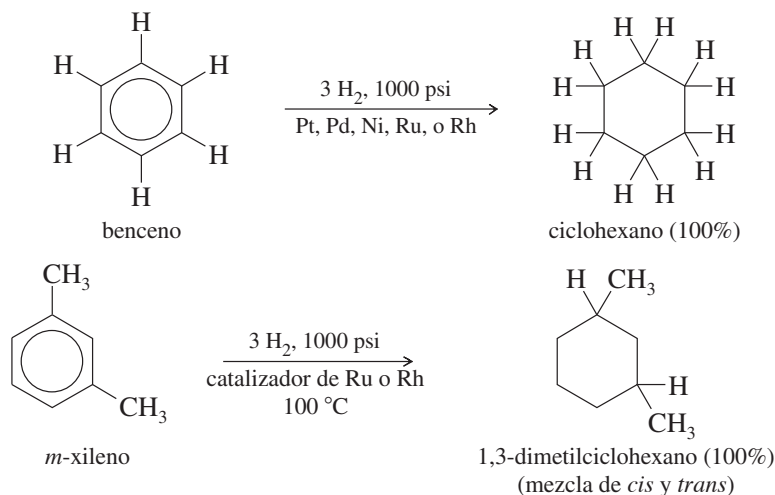


Se piensa que la adición de cloro al benceno implica un mecanismo por radicales libres, y es imposible detenerla en un paso intermedio. La primera adición destruye la aromaticidad del anillo, y las 2 moles siguientes del Cl_2 se adicionan con una alta rapidez. Se producen los ocho isómeros posibles en diversas proporciones. El isómero más importante con fines comerciales es el insecticida *lindano*, el cual se usa como champú para combatir las liendres.



17-13B Hidrogenación catalítica de los anillos aromáticos

La hidrogenación catalítica del benceno para formar ciclohexano se lleva a cabo a temperaturas y presiones elevadas, utilizando con frecuencia catalizadores de rutenio o de rodio. Los bencenos sustituidos reaccionan y forman ciclohexanos sustituidos; los bencenos disustituidos suelen formar mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



La hidrogenación catalítica del benceno es el método comercial para obtener el ciclohexano y sus derivados sustituidos. La reducción no se puede detener en un paso intermedio (ciclohexeno o ciclohexadieno) porque estos alquenos se reducen con una mayor rapidez que el benceno.

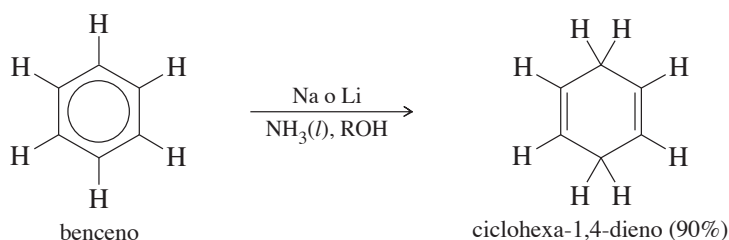
17-13C Reducción de Birch

En 1944, A. J. Birch, un químico australiano, encontró que los derivados del benceno se reducen para formar ciclohexa-1,4-dienos no conjugados cuando se trata el benceno con sodio o

17-13

Reacciones de adición de los derivados del benceno

lito en presencia de una mezcla de amoníaco líquido y alcohol. La **reducción de Birch** es un método conveniente para preparar una gran variedad de dienos cíclicos interesantes y útiles.

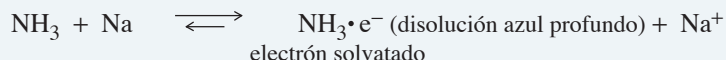


El mecanismo de la reducción de Birch (que se muestra a continuación) es parecido al de la reducción de los alquinos, con sodio y amoníaco líquido, para formar alquenos *trans* (sección 9-9C). Una disolución de sodio en amoníaco líquido contiene electrones solvatados que se pueden adicionar al benceno y formar un radical anión. El radical anión, fuertemente básico, sustrae un protón del alcohol en el disolvente y forma un radical ciclohexadienilo. El radical se adiciona rápidamente a otro electrón solvatado y forma un anión ciclohexadienilo. La protonación de este anión forma el producto reducido.

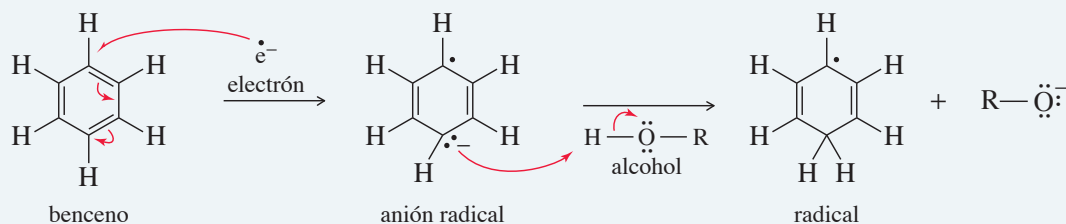
MECANISMO 17-9 La reducción de Birch

La reducción de Birch consiste en adicionar dos veces un electrón solvatado y después un protón al anillo aromático.

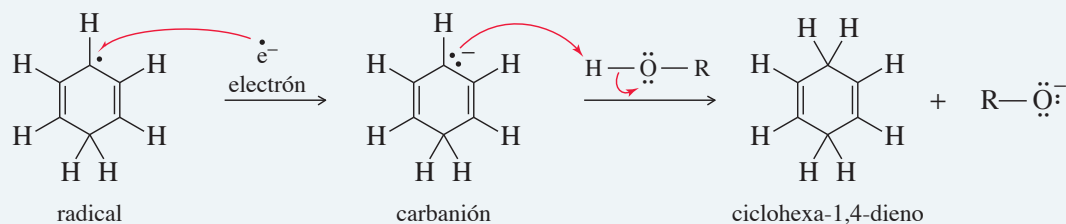
Paso previo: formación de electrones solvatados en la disolución de amoníaco.



Pasos 1 y 2: la adición de un electrón, seguida de la adición de un protón, forma un radical.

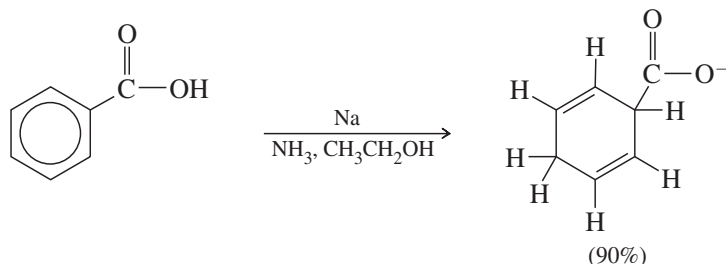


Pasos 3 y 4: la adición de un segundo electrón, seguida de la adición de un protón, forma el producto.

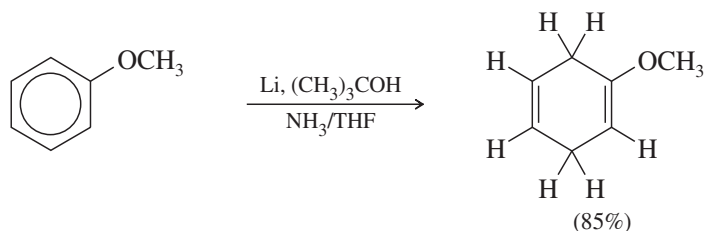


Los dos átomos de carbono que se reducen pasan por intermediarios aniónicos. Los sustituyentes atractores de densidad electrónica estabilizan a los carbaniones, mientras que los sustituyentes donadores de densidad electrónica los desestabilizan. En consecuencia, la reducción se efectúa en los átomos de carbono que tienen sustituyentes atractores de densidad electrónica (como los que contienen a los grupos carbonilo) y no en los átomos de carbono que tienen sustituyentes donadores de densidad electrónica (como los grupos alquilo y alcóxilo).

Un carbono que tiene un grupo carbonilo, atractor de densidad electrónica, se reduce



Un carbono que tiene un grupo alcoxilo, que dona densidad electrónica, no se reduce



Los sustituyentes que son donadores de densidad electrónica fuertes (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$) desactivan al anillo aromático hacia la reducción de Birch. Con frecuencia se usa litio con estos sistemas desactivados, junto con un codisolvente (como THF) y una fuente más débil de protones (alcohol *ter*-butílico). El agente reductor más fuerte, combinado con una fuente de protones más débil, acelera a la reacción de reducción.

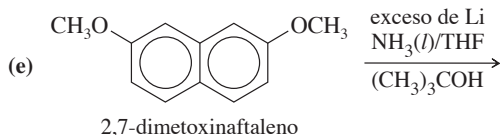
PROBLEMA 17-28

Proponga mecanismos para las reducciones de Birch que se acaban de mostrar para el ácido benzoico y el anisol. Indique por qué la orientación observada en la reducción es la favorecida en cada caso.

PROBLEMA 17-29

Indique cuáles serán los productos principales de las siguientes reacciones.

- (a) tolueno + Cl_2 en exceso (calor, presión)
- (b) benzamida (PhCONH_2) + Na (NH_3 líquido, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)
- (c) *o*-xileno + H_2 (1000 psi, 100 °C, catalizador de Rh)
- (d) *p*-xileno + Na (NH_3 líquido, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)



Muchas reacciones no se ven afectadas por la presencia de un anillo de benceno cercano; sin embargo, hay otras que dependen de ese anillo para que estas ocurran. Por ejemplo, la reducción de Clemmensen se usa a veces para reducir cetonas alifáticas a alcanos, pero funciona mejor reduciendo aril cetonas a alquilbencenos. Varias reacciones de cadena lateral muestran los efectos de un anillo aromático cercano.

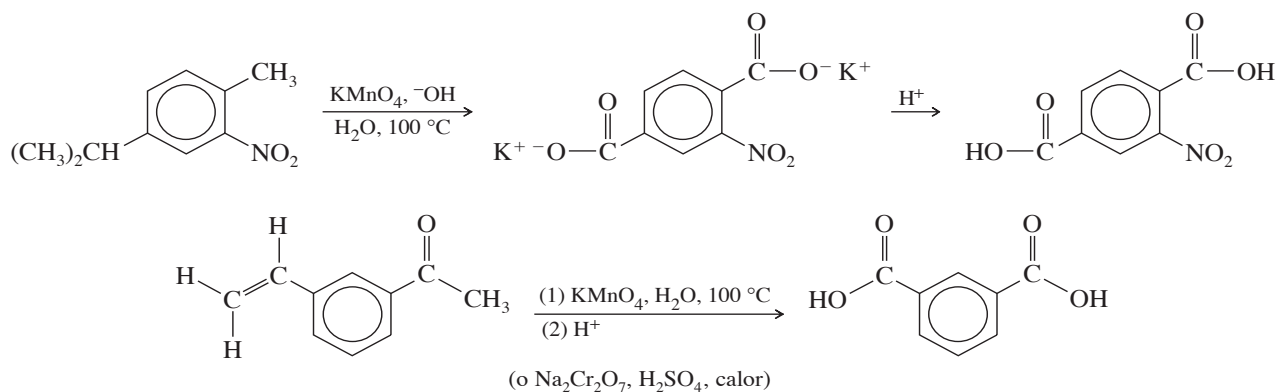
17-14A Oxidación con permanganato

Un anillo aromático imparte una estabilidad adicional al átomo de carbono más cercano de sus cadenas laterales. El anillo aromático y un átomo de carbono de una cadena lateral pueden permanecer inalterados a una oxidación vigorosa con permanganato. El producto es un carboxilato, una sal del ácido benzoico. Esta oxidación se usa en ocasiones para preparar derivados

17-14

Reacciones en cadenas laterales de los derivados del benceno

del ácido benzoico, mientras haya otros grupos funcionales que sean resistentes a la oxidación. (El ácido crómico en caliente también se puede usar para esta oxidación).

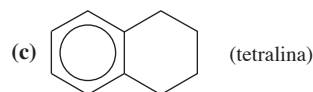


PROBLEMA 17-30

Indique cuáles serán los productos principales al tratar cada uno de los siguientes compuestos con permanganato de potasio concentrado en caliente, seguido por acidulación con HCl diluido.

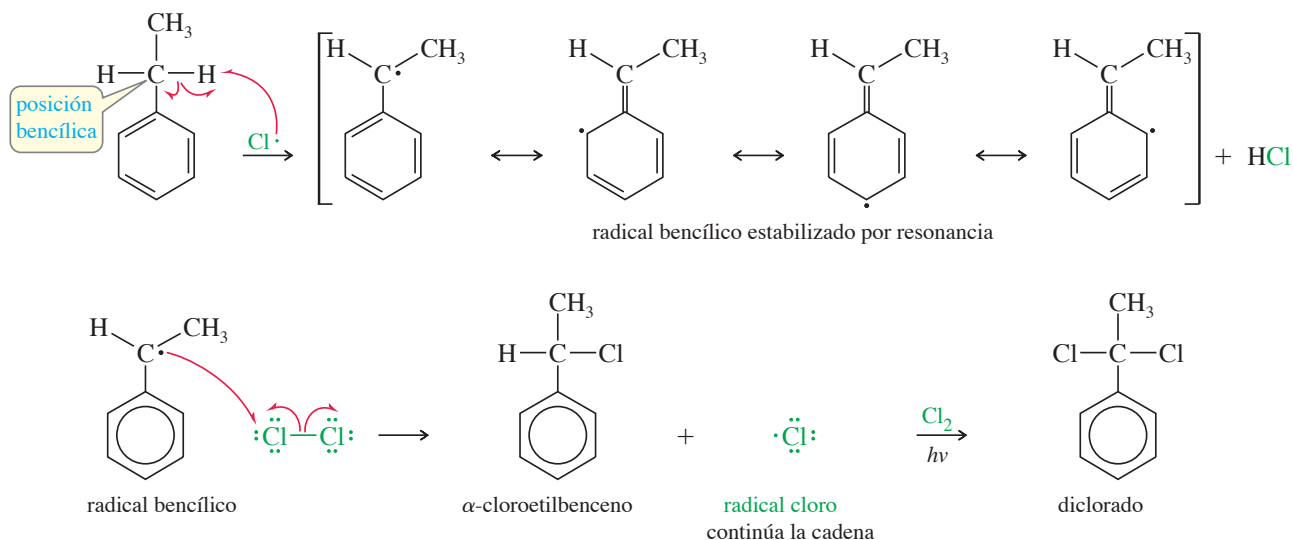
(a) isopropilbenceno

(b) *p*-xileno



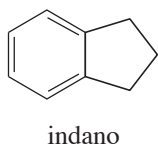
17-14B Halogenación de la cadena lateral

Los alquilbencenos experimentan la reacción de halogenación por radicales libres con una facilidad mucho mayor que los alcanos, debido a la abstracción de un átomo de hidrógeno en la **posición bencílica**, con lo cual se forma un radical bencílico muy estable por resonancia. Por ejemplo, el etilbenceno reacciona con cloro en presencia de la luz para formar el *o*-cloroetilbenceno. Puede ocurrir una cloración posterior y formarse un producto diclorado.



PROBLEMA 17-31

El indano puede experimentar una reacción de cloración por radicales libres en cualquiera de las posiciones de la parte del alquilo del anillo alifático.



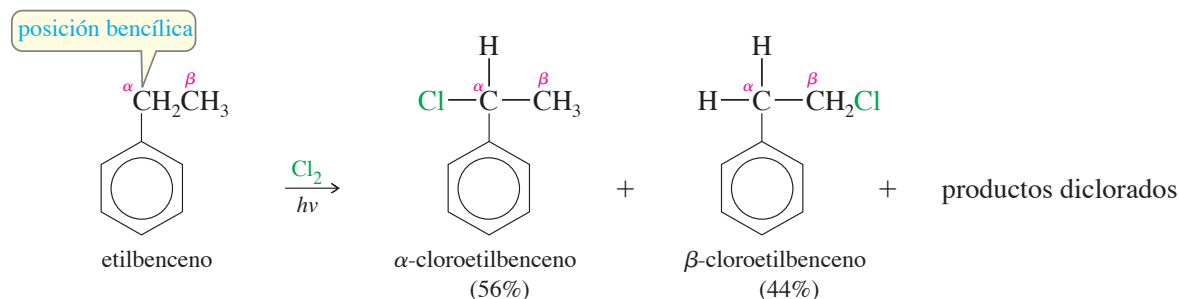
(a) Dibuje los productos monoclorados posibles de esta reacción.

(b) Dibuje los productos diclorados posibles de esta reacción.

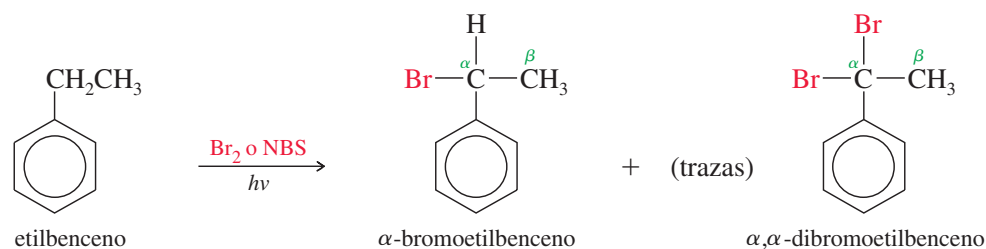
(c) ¿Qué técnica experimental ayudaría más para determinar cuántos productos se forman, y cuántos de esos productos son monoclorados y cuántos son diclorados?

(d) Una vez que se hayan separado los productos, ¿qué técnica instrumental ayudaría más para determinar las estructuras de todos los productos diclorados?

Aunque la cloración muestra una preferencia hacia la sustitución en la posición α (la posición α es el carbono bencílico unido al anillo de benceno), el radical cloro es demasiado reactivo para producir únicamente sustitución en la posición bencílica. Con frecuencia se producen mezclas de isómeros. Por ejemplo, en la cloración del etilbenceno, hay una proporción apreciable de sustitución en el carbono β .



Los radicales bromo no son tan reactivos como los radicales cloro, y la bromación es más selectiva que la cloración (sección 4-13C). El bromo reacciona exclusivamente en la posición bencílica.



Se puede usar bromo (mucho menos costoso) o bien *N*-bromosuccinimida como reactivo para llevar a cabo la bromación bencílica. Se prefiere la *N*-bromosuccinimida para la bromación alílica (sección 15-7), porque el Br_2 puede adicionarse al enlace doble. Esto último no es un problema con el anillo de benceno, relativamente poco reactivo, a menos que éste tenga sustituyentes activadores fuertes.

PROBLEMA 17-32

Proponga un mecanismo para la bromación del etilbenceno que se mostró aquí.

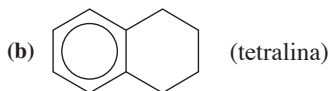
PROBLEMA 17-33

¿Cuál sería la relación de productos en la reacción de cloro con etilbenceno si el cloro abstraiera *aleatoriamente* un protón de metilo o metileno? ¿Cuál es la relación de reactividades de los hidrógenos bencílicos en comparación con los hidrógenos metílicos?

PROBLEMA 17-34

Indique cuáles serán los productos principales cuando se irradian los siguientes productos con luz, tratándolos con (1) un equivalente de Br_2 y (2) Br_2 en exceso.

(a) isopropilbenceno



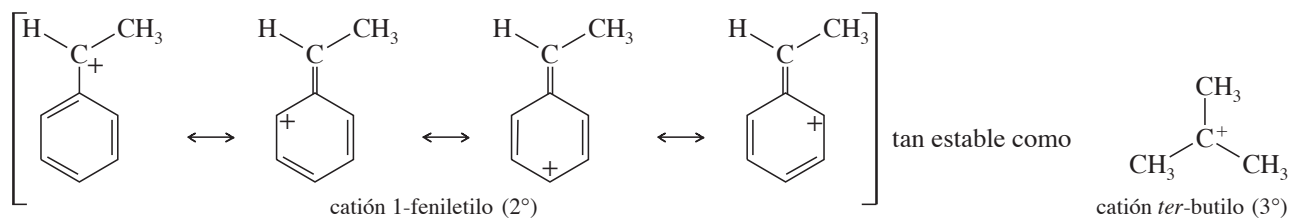
Consejo para resolver problemas

Para predecir reacciones en las cadenas laterales de los anillos aromáticos, tenga en cuenta las formas de resonancia que deslocalicen a una carga o a un electrón de radical hacia el anillo.

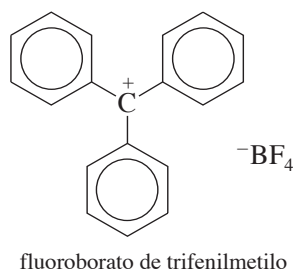
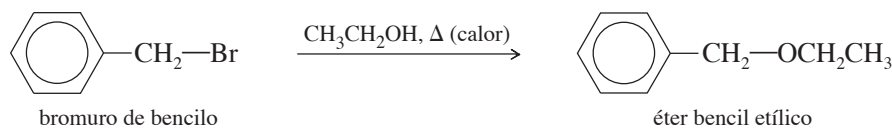
17-14C Sustitución nucleofílica en la posición bencílica

En el capítulo 15 se explicó que los haluros alílicos son más reactivos que la mayor parte de haluros de alquilo tanto en las reacciones S_N1 como en las S_N2 . También, los haluros bencílicos son más reactivos en esas sustituciones por razones similares a las de los haluros alílicos.

Reacciones de primer orden En la sustitución nucleofílica de primer orden se requiere la ionización previa del haluro para formar un carbocatión. En el caso de un haluro bencílico, el carbocatión está estabilizado por resonancia. Por ejemplo, el catión 1-feniletilo (2°) es tan estable como un catión alquílico 3° .



Como forman carbocationes relativamente estables, los haluros de bencilo experimentan reacciones S_N1 con más facilidad que la mayor parte de los haluros de alquilo.

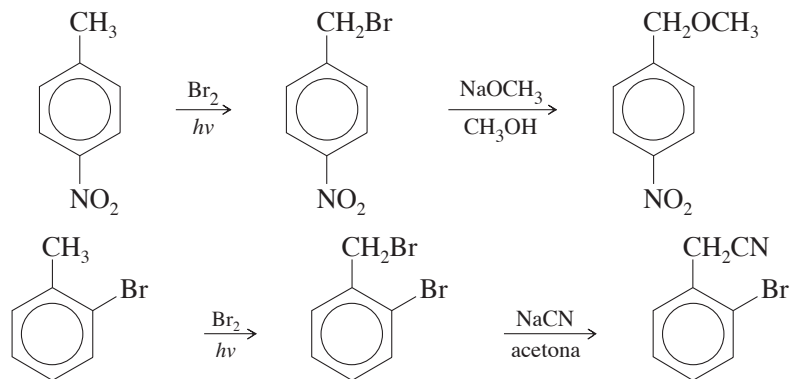


Si un catión bencílico está unido a más de un grupo fenilo, los efectos estabilizadores son aditivos. Un ejemplo extremo es el del catión trifenilmetilo. Este catión es muy estable y tiene tres grupos fenilo que estabilizan la carga positiva. De hecho, el fluoroborato de trifenilmetilo puede guardarse durante años, y es tan estable como un sólido iónico.

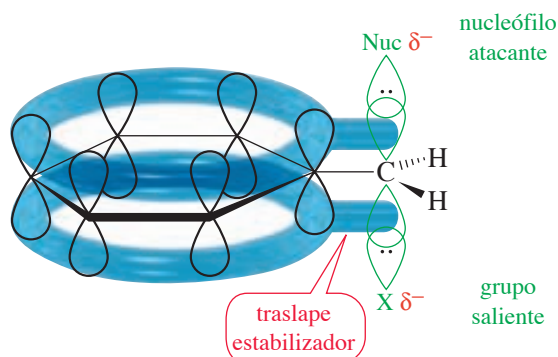
Reacciones de segundo orden Al igual que los haluros alílicos, los haluros bencílicos son unas 100 veces más reactivos que los haluros de alquilo primarios en reacciones de desplazamiento S_N2 . La explicación de esta mayor reactividad se parece a la de la reactividad para los haluros alílicos.

Durante el desplazamiento S_N2 de un haluro bencílico, el orbital p se une parcialmente con el nucleófilo, y el grupo saliente también se traslapa con los electrones π del anillo (figura 17-5). Esta conjugación estabilizadora disminuye la energía del estado de transición y aumenta la rapidez de la reacción.

Las reacciones S_N2 de los haluros de bencilo convierten en forma eficiente a los grupos metilo aromáticos, en diversos grupos funcionales. La halogenación, seguida de una sustitución, forma el producto funcionalizado.

**PROBLEMA 17-35**

Proponga un mecanismo para la reacción del bromuro de bencilo con etanol para obtener éter bencil etílico (que se mostró arriba).



■ FIGURA 17-5

El estado de transición para el desplazamiento S_N2 de un haluro bencílico está estabilizado por conjugación con los electrones π del anillo.

PROBLEMA 17-36

- (a) Con base en lo que conoce sobre las estabilidades relativas de los cationes alquilo y los cationes bencílicos, prediga cuál será el producto de la adición de HBr al 1-fenilpropeno.
 (b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

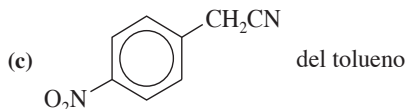
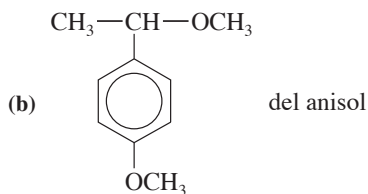
PROBLEMA 17-37

- (a) Con base en lo que ya conoce sobre las estabilidades relativas de los radicales alquilo y los radicales bencílicos, prediga cuál será el producto de adición del HBr al 1-fenilpropeno en presencia de un iniciador de radicales libres.
 (b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 17-38

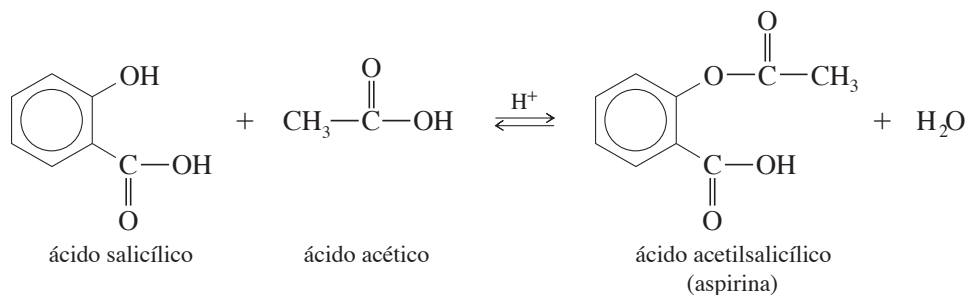
Indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, usando las materias primas indicadas.

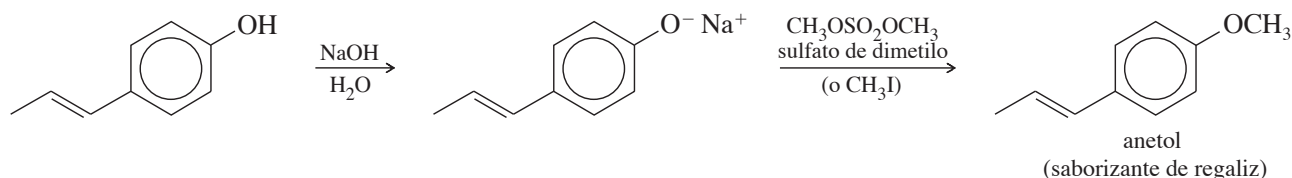
- (a) 3-fenilbutan-1-ol a partir del estireno



La aspirina es una sustancia anti-inflamatoria que bloquea la síntesis de las prostaglandinas, las cuales son hormonas poderosas que regulan a los músculos lisos y estimulan la inflamación (sección 25-7). La aspirina también bloquea la síntesis de los tromboxanos relacionados, que constriñen los vasos sanguíneos y estimulan la agregación de las plaquetas, que es el primer paso en la formación de coágulos sanguíneos. Muchos doctores recomiendan a los pacientes de alto riesgo que tomen una aspirina pequeña diaria para reducir el peligro de formación de coágulos que causen un ataque cardíaco o una embolia.

Gran parte de la química de los fenoles es semejante a la de los alcoholes alifáticos. Por ejemplo, los fenoles se pueden acilar y formar ésteres, y los iones fenóxido pueden actuar como nucleófilos en la síntesis de Williamson para formar éteres (sección 14-15). La formación de los iones fenóxido es muy sencilla, porque los fenoles son más ácidos que el agua; el hidróxido de sodio acuoso desprotona a los fenoles y forma iones fenóxido.

17-15**Reacciones de los fenoles**

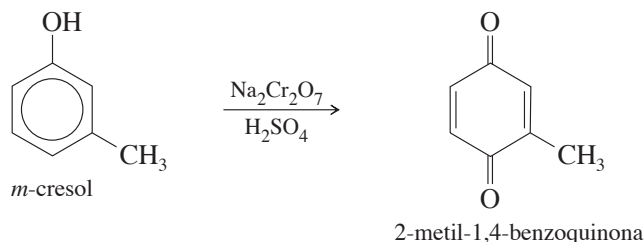


Todas las reacciones, semejantes a las de los alcoholes, que se muestran implican la ruptura del enlace O—H fenólico. Es una forma frecuente en la que reaccionan los fenoles. Sin embargo, es mucho más difícil romper el enlace C—O en un fenol. La mayor parte de las reacciones de los alcoholes en las que se rompe el enlace C—O no son posibles con los fenoles. Por ejemplo, los fenoles no experimentan la eliminación catalizada por ácido o un ataque S_N2 por detrás.

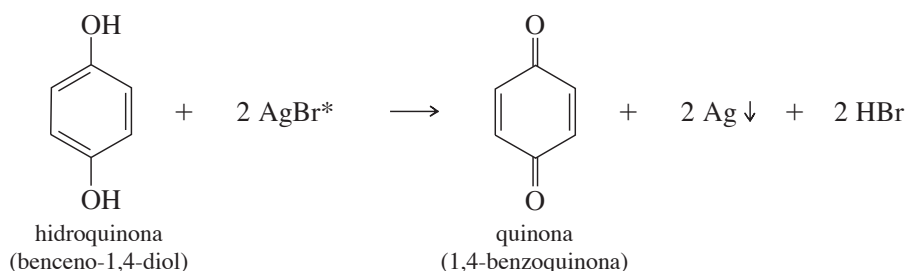
Los fenoles también tienen reacciones que no son posibles con los alcoholes alifáticos. Examinaremos algunas reacciones particulares de los fenoles.

17-15A Oxidación de los fenoles a quinonas

Los fenoles se oxidan, pero forman productos distintos a los que se observan con los alcoholes alifáticos. La oxidación de un fenol con ácido crómico produce una dicetona conjugada 1,4 llamada **quinona**. En presencia de aire, muchos fenoles se autooxidan y forman mezclas oscuras que contienen quinonas.



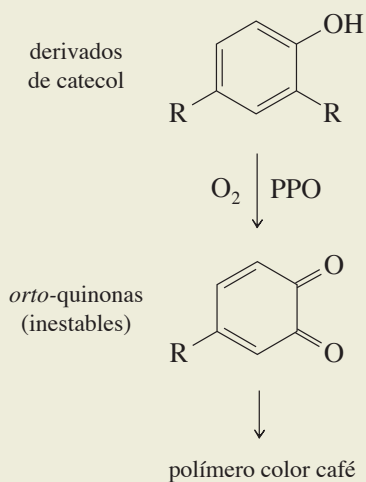
La hidroquinona (benceno-1,4-diol) se oxida con facilidad, porque ya tiene dos átomos de oxígeno unidos al anillo. Aun con los oxidantes débiles, como el bromuro de plata (AgBr), se puede oxidar la hidroquinona. El bromuro de plata se reduce a plata metálica neutra, en una reacción sensible a la luz: todos los granos de bromuro de plata que han sido expuestos a la luz (AgBr^*) reaccionan con más rapidez que los granos no expuestos.



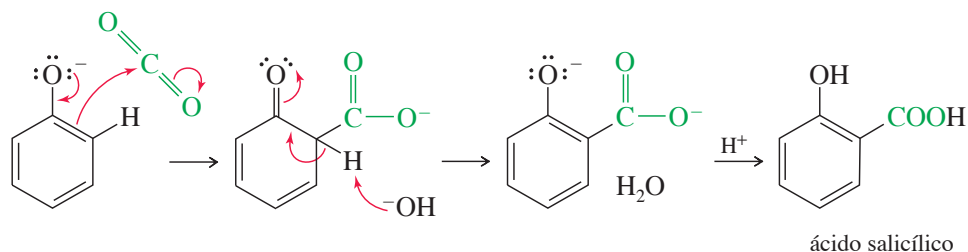
La fotografía en blanco y negro se basa en esta reacción. Una película que contiene pequeños granos de bromuro de plata se expone a una imagen enfocada. Donde la luz llega a la película, los granos se activan. A continuación, la película se trata con una disolución de hidroquinona (el *revelador*) para reducir los granos de bromuro de plata activados y quedan depósitos negros de plata, donde la película quedó expuesta a la luz. El resultado es una imagen en negativo, con zonas oscuras donde la luz llegó a la película.

El oscurecimiento de la fruta al marchitarse es un ejemplo común de la oxidación de los fenoles a quinonas. Las manzanas, peras, papas, etcétera, contienen *polifenol oxidasa* (PPO), una enzima que cataliza la oxidación de los derivados naturales del catecol (benceno-1,2-diol) por medio del oxígeno atmosférico. Los productos son *orto*-quinonas, que son inestables y se condensan con rapidez para formar polímeros de color café.

La coloración café se puede controlar agregando reductores o disoluciones ácidas que inhiban la actividad de la enzima PPO. Con frecuencia se agregan disoluciones de bisulfito de sodio, ácido ascórbico (vitamina C) y jugo de limón a la fruta recién cortada para retardar el oscurecimiento.



Los iones fenóxido son tan reactivos que presentan una reacción de sustitución electrofílica aromática con dióxido de carbono, el cual es un electrófilo débil. La carboxilación del ion fenóxido es la síntesis industrial del ácido salicílico, que posteriormente se convierte en aspirina, como se indicó en la página 793.



PROBLEMA 17-40

Prediga cuáles serán los productos que se forman cuando se hace reaccionar el *m*-cresol (*m*-metilfenol) con

- | | |
|---|---|
| (a) NaOH y después con bromuro de etilo | (b) cloruro de acetilo, $\text{CH}_3\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—Cl}$ |
| (c) bromo en CCl_4 , en la oscuridad | (d) bromo en exceso en CCl_4 , en presencia de luz |
| (e) dicromato de sodio en H_2SO_4 | (f) dos equivalentes de cloruro de <i>ter</i> -butilo y AlCl_3 . |

PROBLEMA 17-41

La 1,4-benzoquinona es un buen dienófilo de Diels-Alder. Indique cuáles serán los productos de su reacción con

- (a) buta-1,3-dieno (b) ciclopenta-1,3-dieno

PROBLEMA 17-42

El fenol reacciona con tres equivalentes de bromo en CCl_4 (en la oscuridad) y forma un producto de fórmula $\text{C}_6\text{H}_3\text{OBr}_3$. Cuando este producto se adiciona a agua de bromo, precipita un sólido amarillo cuya fórmula molecular es $\text{C}_6\text{H}_2\text{OBr}_4$. El espectro IR del precipitado amarillo muestra una fuerte absorción (muy parecida a la de una quinona) alrededor de 1680 cm^{-1} . Proponga estructuras para los dos productos.

RESUMEN

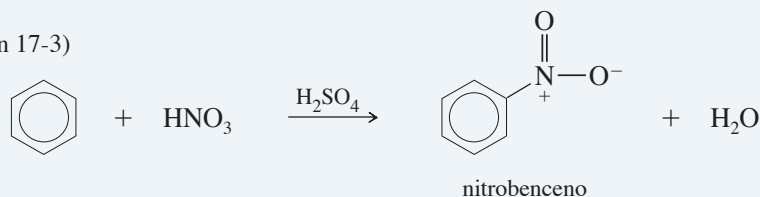
Reacciones de los compuestos aromáticos

1. Sustitución electrofílica aromática.

a. Halogenación (sección 17-2)

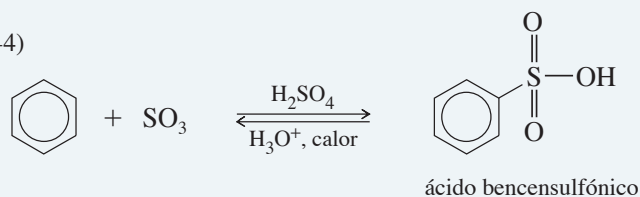


b. Nitración (sección 17-3)

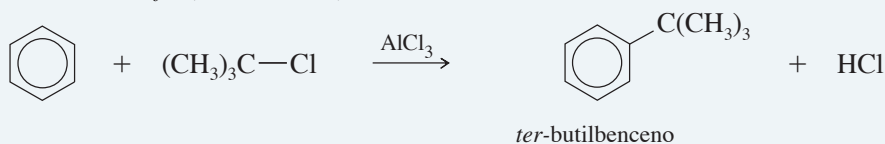


La nitración seguida de una reducción forma anilinas.

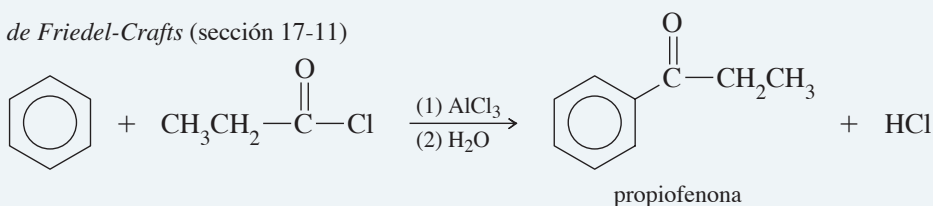
c. Sulfonación (sección 17-4)



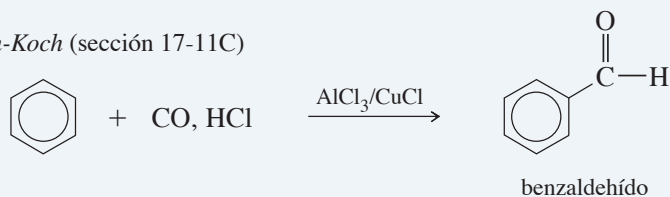
d. Alquilación de Friedel-Crafts (sección 17-10)



e. Acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11)



f. Síntesis de Gatterman-Koch (sección 17-11C)



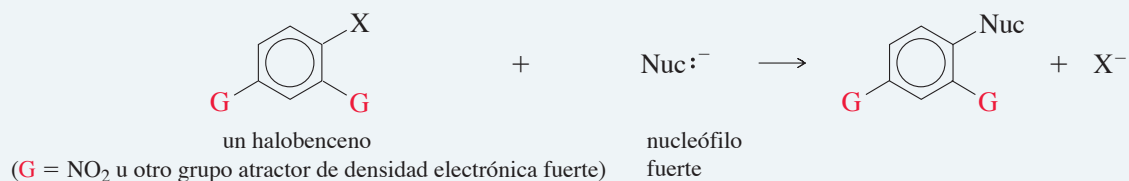
g. Efectos de los sustituyentes (Secciones 17-5 a 17-9)

Activadores, orientadores orto-para: $-\text{R}$, $-\ddot{\text{O}}\text{R}$, $-\ddot{\text{O}}\text{H}$, $-\ddot{\text{O}}:^-$, $-\ddot{\text{N}}\text{R}_2$ (aminas, amidas)

Desactivadores, orientadores orto-para: $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$

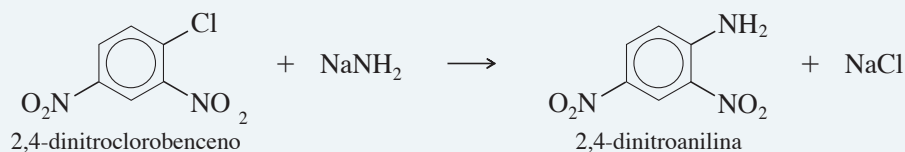
Desactivadores, meta-permisivos $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{NR}_3^+$, $-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}\equiv\text{N}$

2. Sustitución aromática nucleofílica (sección 17-12)



(Continúa)

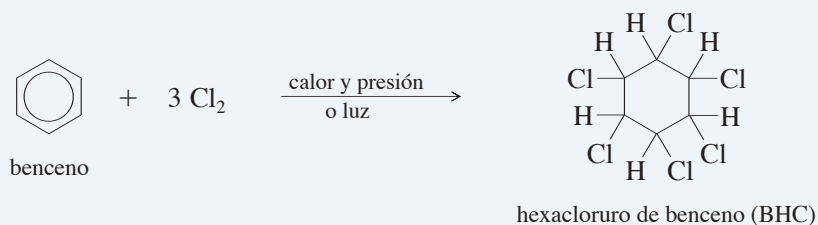
Ejemplo



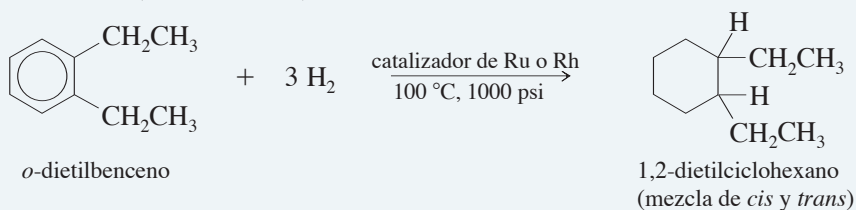
Si **G** no es un grupo atractor de densidad electrónica fuerte, se requieren condiciones severas, e interviene un mecanismo de bencino (sección 17-12B).

3. Reacciones de adición

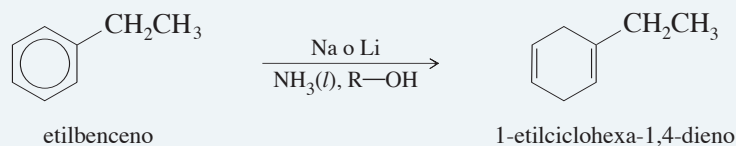
a. Cloración (sección 17-13A)



b. Hidrogenación catalítica (sección 17-13B)

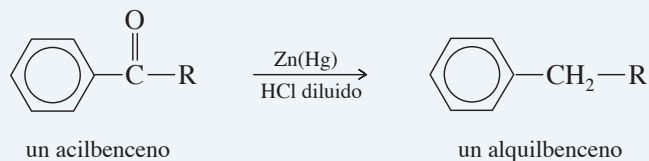


c. Reducción de Birch (sección 17-13C)

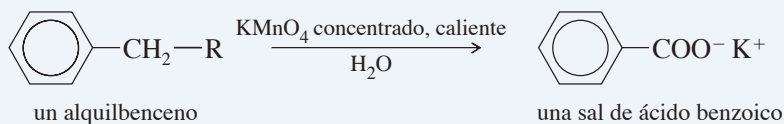


4. Reacciones de las cadenas laterales

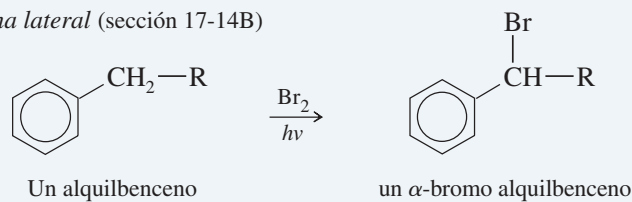
a. Reducción de Clemmensen (convierte los acilbencenos en alquilbencenos, sección 17-11B)



b. Oxidación con permanganato (sección 17-14A)

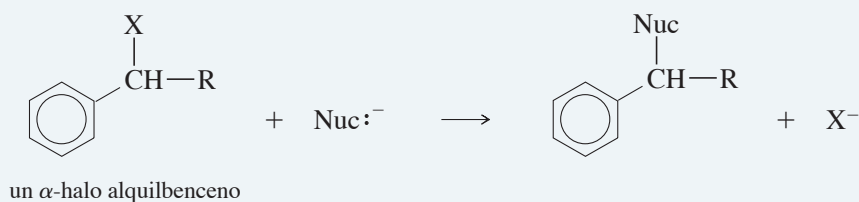
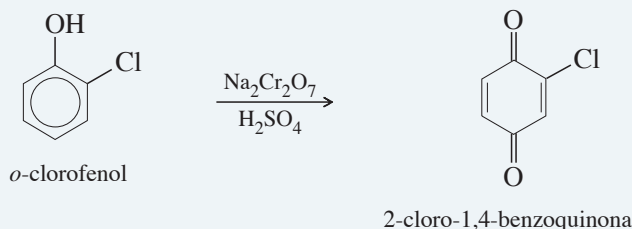


c. Halogenación de la cadena lateral (sección 17-14B)

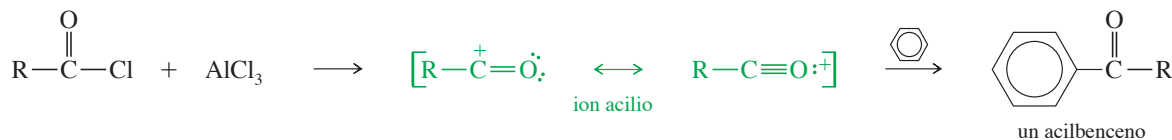


d. *Sustitución nucleofílica en la posición bencílica* (sección 17-14C)

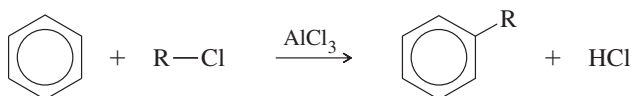
La posición bencílica está activada hacia los desplazamientos S_N1 y S_N2 .

5. *Oxidación de fenoles a quinonas* (sección 17-15A)

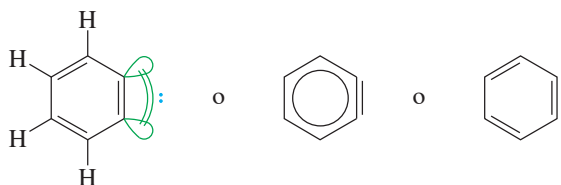
acilación de Friedel-Crafts Formación de un acilbenceno por sustitución de un ion acilio en el anillo aromático. (p. 777)



alquilación de Friedel-Crafts Formación de un derivado de benceno sustituido con alquilo por sustitución de un carbocatión alquilo o una especie parecida a un carbocatión, en un anillo aromático. (p. 773)



bencino Un producto intermediario reactivo en algunas sustituciones nucleofílicas aromáticas; el bencino es un benceno con dos átomos de hidrógeno eliminados. Se puede representar con un enlace triple muy tensionado en el anillo de seis miembros. (p. 784)



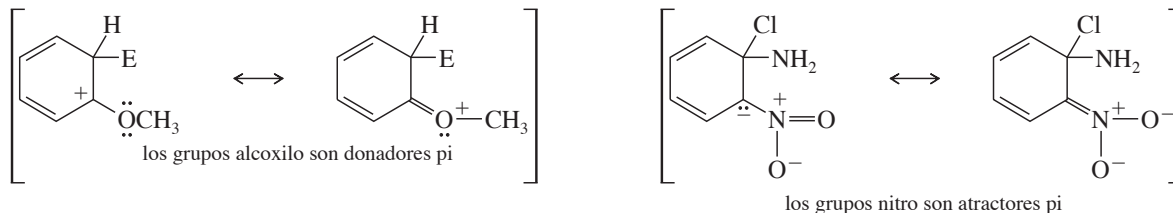
complejo sigma Un compuesto intermediario en la sustitución electrofílica aromática o sustitución nucleofílica aromática, con un enlace sigma entre el electrófilo o el nucleófilo y el anillo que antes era aromático. El complejo sigma tiene una carga positiva deslocalizada en la sustitución electrofílica aromática, y una carga negativa deslocalizada en la sustitución nucleofílica aromática. (p. 751)

estabilización inductiva Estabilización de un reactivo intermediario por donación o eliminación de densidad electrónica mediante enlaces sigma. (p. 761)

estabilización por resonancia Estabilización de un compuesto intermediario por donación o eliminación de densidad electrónica a través de enlaces pi.

donador por resonancia (donador pi): capaz de donar densidad electrónica por resonancia donde intervienen enlaces pi. (p. 762)

atractor por resonancia (atractor pi): capaz de atraer densidad electrónica por resonancia donde intervienen enlaces pi. (p. 783)



grupo acilo ($\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$) Un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo. (p. 777)

cloruro de acilo (cloruro de ácido): un grupo acilo unido a un átomo de cloro, RCOCl .

grupo activador Un sustituyente que hace más reactivo el anillo aromático (por lo general frente a la sustitución electrofílica aromática) que el benceno. (p. 759)

grupo alcoxilo (grupo alcoxi) Un sustituyente formado por un grupo alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, $-\text{O}-\text{R}$. (p. 762)

grupo desactivador Un sustituyente que hace menos reactivo al anillo aromático (por lo general frente a la sustitución electrofílica aromática) que el benceno. (p. 765)

ion acilio ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{O}^+$) Un fragmento de grupo acilo con una carga positiva. (p. 778)

ion halonio Un ion con carga positiva que tiene carga positiva (o carga positiva parcial) en un átomo de halógeno. En forma típica, en un ion halonio el átomo de halógeno tiene dos enlaces, y tiene una carga positiva formal (casos específicos: ion cloronio, ion bromonio, etcétera). (p. 769)

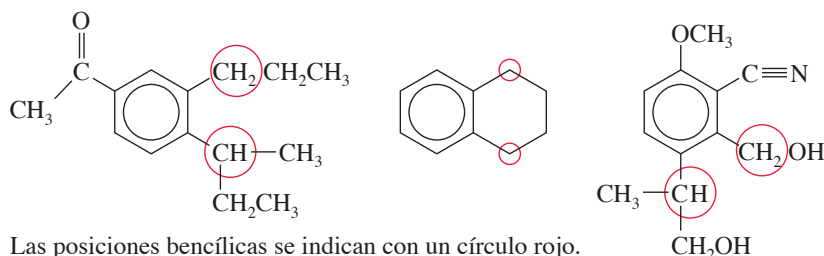
ion nitronio El ion NO_2^+ , $\text{O}=\text{N}=\text{O}$. (p. 755)

nitración Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo nitro, $-\text{NO}_2$. (p. 755)

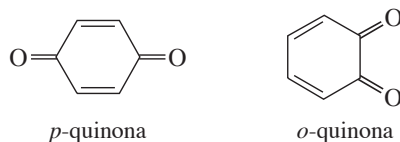
orientador meta (meta-permisivo) Un sustituyente que desactiva principalmente las posiciones *orto* y *para*, dejando la posición *meta* como la menos desactivada y en consecuencia es la más reactiva. (p. 765)

orientador orto-para Un sustituyente que activa principalmente las posiciones *orto* y *para* frente a los ataques. (pp. 759, 761)

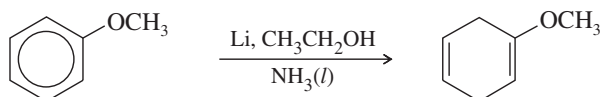
posición bencílica El átomo de carbono de un grupo alquilo que está unido directamente a un anillo de benceno; es la posición *a* con respecto a un anillo de benceno. (p. 790)



quinona Un derivado de una ciclohexadieno-diona. Las quinonas comunes son las quinonas 1,4 (*para*-quinonas); las quinonas 1,2 (*orto*-quinonas) son menos estables y son relativamente raras. (p. 794)



reducción de Birch La reducción parcial de un anillo de benceno por sodio o litio en amoníaco líquido. Los productos suelen ser ciclohexa-1,4-dienos. (p. 787)



reducción de Clemmensen La reducción de un grupo carbonilo a un grupo metileno mediante amalgama de zinc, Zn(Hg) en ácido clorhídrico diluido. (p. 780)

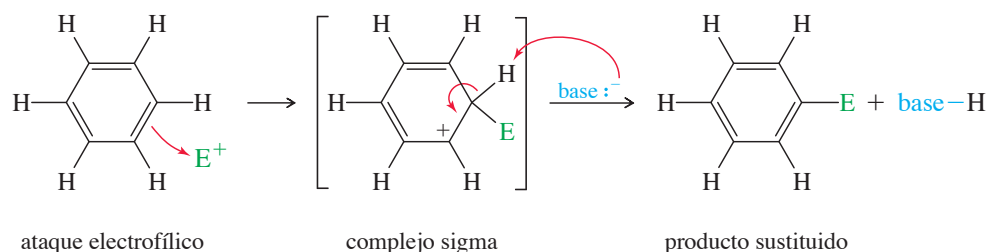
amalgama: una aleación de un metal con mercurio.

síntesis de Gatterman-Koch La síntesis de benzaldehídos tratando un derivado de benceno con CO y HCl, con $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$ de catalizador. (p. 781)

sulfonación Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo ácido sulfónico, $-\text{SO}_3\text{H}$. (p. 757)

desulfonación: sustitución del grupo $-\text{SO}_3\text{H}$ por un hidrógeno. En los derivados del benceno eso se hace calentando con agua o vapor de agua. (p. 758)

sustitución electrofílica aromática Reemplazo de un hidrógeno por un electrófilo fuerte en un anillo aromático. (p. 751)



sustitución nucleofílica aromática Sustitución de un grupo saliente en un anillo aromático por un nucleófilo fuerte. En general se efectúa por un mecanismo de adición-eliminación, o por un mecanismo de bencino. (p. 782)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 17

1. Predecir cuáles serán los productos de las sustituciones electrofílicas aromáticas comunes, y proponer sus mecanismos: halogenación, nitración, sulfonación, y alquilación y acilación de Friedel-Crafts.
2. Dibujar las formas de resonancia para los complejos sigma que resultan del ataque electrofílico en anillos aromáticos sustituidos. Explicar cuáles sustituyentes son activadores y cuáles son desactivadores, y explicar por qué son orientadores *orto-para* o *meta*-permisivos.
3. Predecir la o las posiciones de sustitución electrofílica aromática en moléculas que contienen sustituyentes en uno o más anillos aromáticos.
4. Diseñar síntesis que usen la influencia de sustituyentes para generar los isómeros correctos de compuestos aromáticos multisustituidos.
5. Determinar cuáles son las sustituciones nucleofílicas aromáticas probables, y proponer mecanismos para el tipo de adición-eliminación y el tipo de bencino.
6. Predecir cuáles son los productos de reducción de Birch, hidrogenación y cloración de los compuestos aromáticos, y usar esas reacciones en síntesis.
7. Explicar cómo se afectan las reacciones de las cadenas laterales por la presencia del anillo aromático, y predecir cuáles serán los productos de las reacciones de cadena lateral; usar esas reacciones en síntesis.
8. Predecir cuáles son los productos de oxidación y sustitución de los fenoles, y usar esas reacciones en síntesis.

Problemas de estudio

17-43 Defina cada término y describa un ejemplo.

- | | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| (a) grupo activador | (b) grupo desactivador | (c) complejo sigma |
| (d) sulfonación | (e) desulfonación | (f) nitración |
| (g) orientador <i>orto-para</i> | (h) orientador <i>meta</i> | (i) estabilización por resonancia |
| (j) acilación de Friedel-Crafts | (k) alquilación de Friedel-Crafts | (l) reducción de Clemmensen |
| (m) síntesis de Gatterman-Koch | (n) mecanismo del bencino | (o) reducción de Birch |
| (p) quinona | (q) posición bencílica | (r) un acilbenceno |

17-44 Prediga cuáles serán los productos principales que se forman cuando reacciona el benceno (sólo una vez) con los siguientes reactivos:

- | | |
|---|--|
| (a) bromuro de <i>ter</i> -butilo, AlCl_3 | (b) 1-clorobutano, AlCl_3 |
| (c) alcohol isobutílico + BF_3 | (d) bromo + un clavo |
| (e) isobutileno + HF | (f) ácido sulfúrico fumante |
| (g) 1-cloro-2,2-dimetilpropano + AlCl_3 | (h) cloruro de benzoílo + AlCl_3 |
| (i) yodo + HNO_3 | (j) ácido nítrico + ácido sulfúrico |
| (k) monóxido de carbono, HCl y $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$ | (l) $\text{CH}_2(\text{COCl})_2$, AlCl_3 |

17-45 Prediga cuáles serán los productos principales que se forman cuando el isopropilbenceno reacciona con los siguientes reactivos:

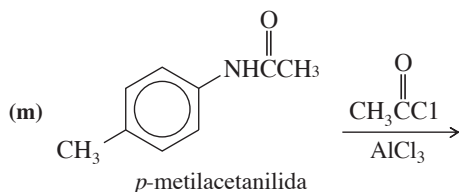
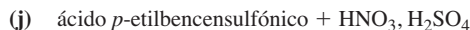
- | | | |
|--|--|--|
| (a) 1 equivalente de Br_2 y luz | (b) Br_2 y FeBr_3 | (c) SO_3 y H_2SO_4 |
| (d) KMnO_4 concentrado caliente | (e) cloruro de acetilo y AlCl_3 | (f) cloruro de <i>n</i> -propilo y AlCl_3 |

17-46 Indique cómo sintetizaría los siguientes compuestos partiendo del benceno o tolueno, con los reactivos acíclicos necesarios. Suponga que el producto principal es el *para* (y que es separable del *orto*), en mezclas *orto, para*.

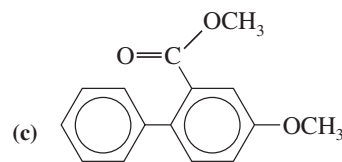
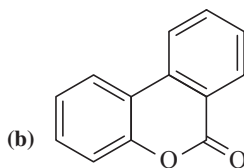
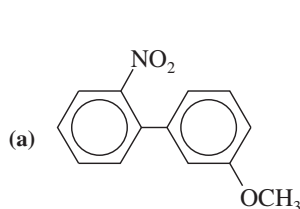
- | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| (a) 1-fenil-1-bromobutano | (b) 1-fenil-1-metoxibutano | (c) 3-fenilpropan-1-ol |
| (d) etoxibenceno | (e) 1,2-dicloro-4-nitrobenceno | (f) 1-fenilpropan-2-ol |
| (g) ácido <i>p</i> -aminobenzoico | (h) 2-metil-1-fenilbutan-2-ol | (i) 5-cloro-2-metilanilina |
| (j) ácido 3-nitro-4-bromobenzoico | (k) ácido 3-nitro-5-bromobenzoico | (l) 4-butilfenol |
| (m) 2-(4-metilfenil)butan-2-ol | | |

17-47 Prediga cuál será el producto principal de las siguientes reacciones.

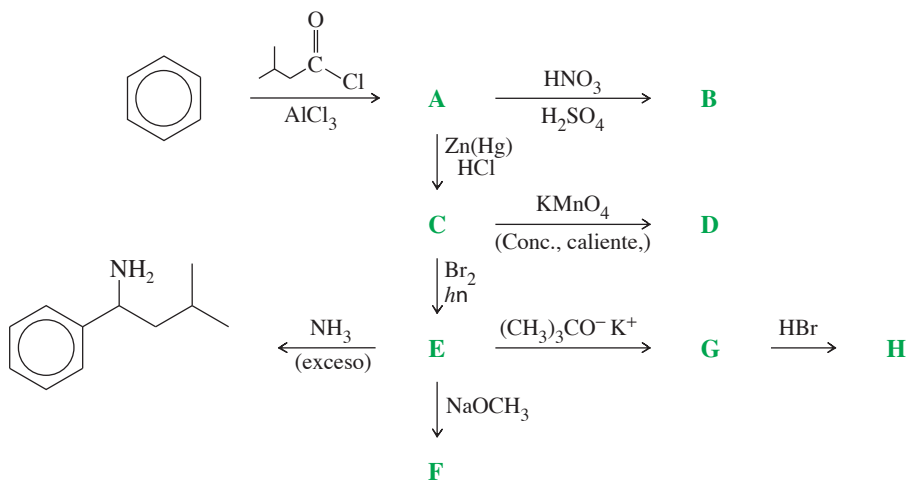
- | | |
|--|---|
| (a) 2,4-dinitroclorobenceno + NaOCH_3 | (b) fenol + cloruro de <i>ter</i> -butilo + AlCl_3 |
| (c) nitrobenzeno + ácido sulfúrico fumante | (d) nitrobenzeno + cloruro de acetilo + AlCl_3 |
| (e) <i>p</i> -metilanisol + cloruro de acetilo + AlCl_3 | (f) <i>p</i> -metilanisol + Br_2 + luz |
| (g) 1,2-dicloro-4-nitrobenceno + NaNH_2 | (h) <i>p</i> -nitrotolueno + Zn + HCl diluido |



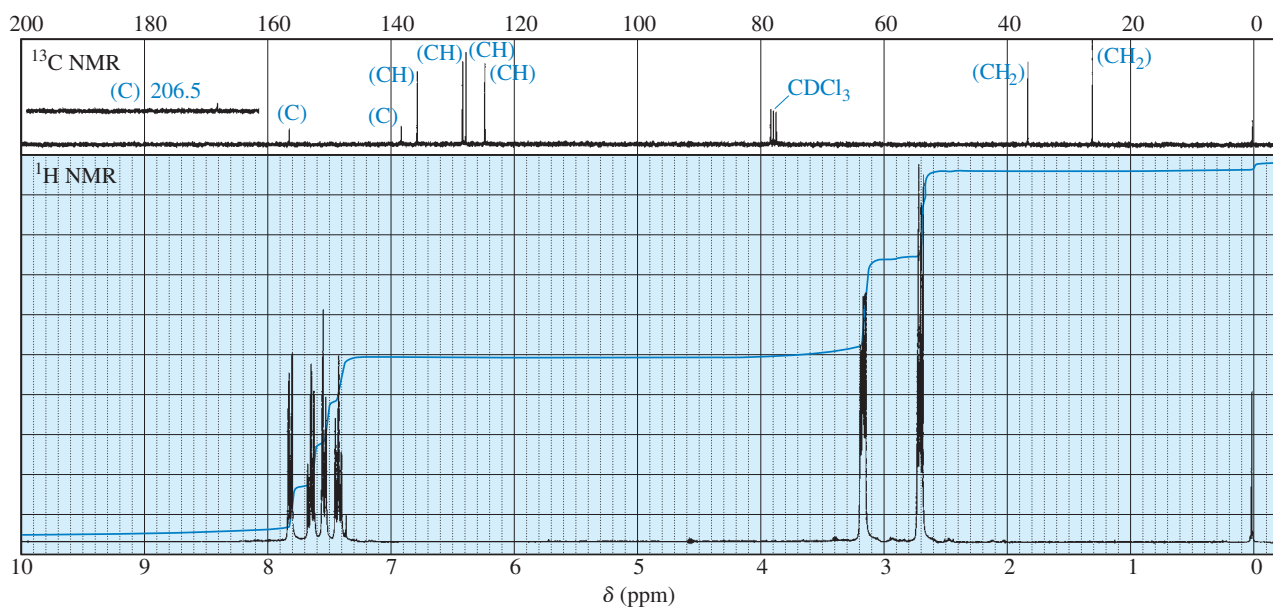
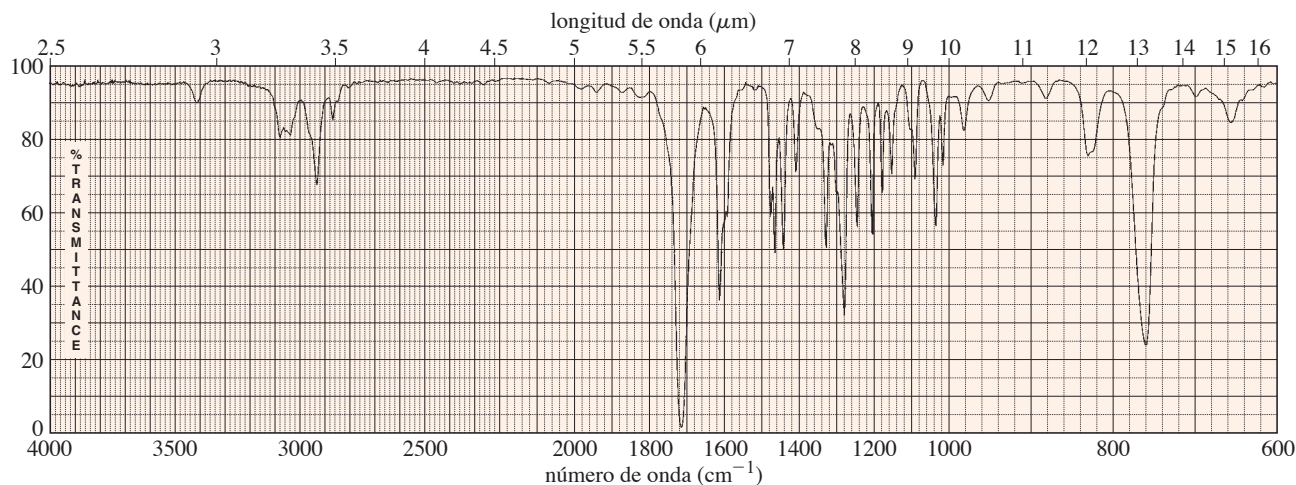
17-48 Prediga cuáles serán los productos principales de la bromación de los siguientes compuestos, usando Br_2 y FeBr_3 en la oscuridad.



17-49 Dibuje las estructuras de los compuestos **A** a **H** en la siguiente serie de reacciones.



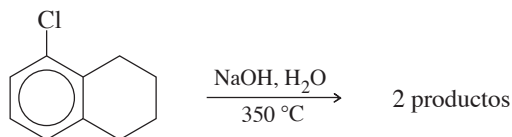
17-50 Un alumno agregó ácido 3-fenilpropanoico ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) a una sal fundida, que consiste de una mezcla 1:1 de NaCl y AlCl_3 , mantenida a 170°C . Después de 5 minutos, vertió la mezcla fundida en agua y la aisló por extracción con diclorometano. Por evaporación del diclorometano obtuvo un rendimiento del 96 por ciento del producto, cuyos espectros se ven a continuación. El espectro de masas del producto muestra un ion molecular en m/z 132. ¿Cuál es el producto?



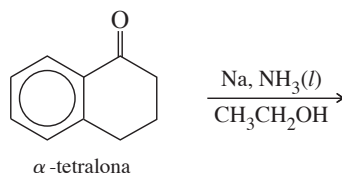
- 17-51** El compuesto que se muestra a continuación se hace reaccionar con HBr y forma un producto cuya fórmula molecular es $C_{10}H_{11}Br$.



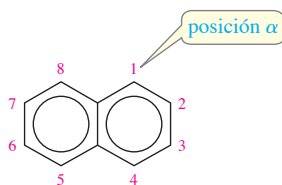
- (a) Proponga un mecanismo para esta reacción y prediga cuál será la estructura del producto. Sea cuidadoso al mostrar la estabilización del producto intermediario por resonancia.
- (b) Cuando esta reacción se efectúa en presencia de un iniciador de radicales libres, el producto es un isómero distinto, con fórmula $C_{10}H_{11}Br$. Proponga una estructura para este segundo producto, e indique un mecanismo que explique su formación.
- 17-52** El siguiente compuesto reacciona con una disolución concentrada y caliente de NaOH (en un tubo sellado) y forma una mezcla de dos productos. Proponga las estructuras de esos productos y describa un mecanismo que explique su formación.



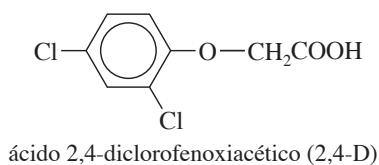
- 17-53** La α -tetralona participa en una reducción de Birch y produce un solo producto con un rendimiento excelente. Prediga cuál es la estructura del producto y proponga un mecanismo que explique su formación.



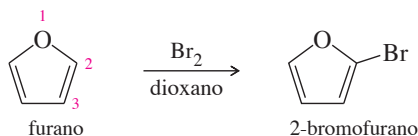
- 17-54** La sustitución electrofílica aromática se efectúa normalmente en la posición 1 del naftaleno, la cual también se llama posición α . Prediga cuáles serán los productos principales de las reacciones del naftaleno con los reactivos siguientes:



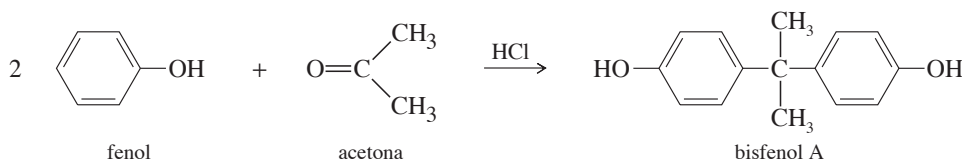
- | | | |
|--|--|---|
| <p>(a) HNO_3, H_2SO_4</p> <p>(d) isobutileno y HF</p> | <p>(b) $Br_2, FeBr_3$</p> <p>(e) ciclohexanol y BF_3</p> | <p>(c) $CH_3CH_2COCl, AlCl_3$</p> <p>(f) ácido sulfúrico fumante</p> |
|--|--|---|
- 17-55** El trifenilmetanol es insoluble en agua, pero cuando se trata con ácido sulfúrico concentrado, se produce una disolución de color amarillo brillante. Al diluir en agua esta mezcla, su color desaparece y vuelve a aparecer el trifenilmetanol como un precipitado. Sugiera una estructura de la especie con color amarillo brillante, y explique este raro comportamiento.
- 17-56** El herbicida selectivo más común contra la maleza de hoja ancha es el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Indique cómo sintetizaría 2,4-D a partir del benceno, ácido cloroacético ($ClCH_2COOH$) y los reactivos y disolventes necesarios.



- 17-57** El furano experimenta una sustitución electrofílica aromática con más facilidad que el benceno, y son suficientes los reactivos y condiciones moderadas. Por ejemplo, el furano reacciona con bromo y se forma el 2-bromofurano.



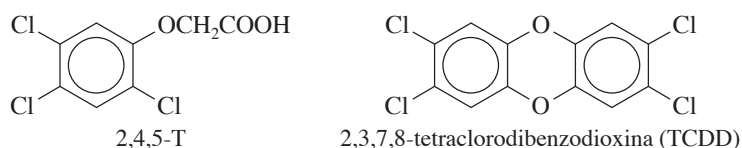
- (a) Proponga mecanismos para la bromación del furano en la posición 2 y en la posición 3. Dibuje las formas de resonancia de cada complejo sigma y compare sus estabilidades.
- (b) Explique por qué el furano presenta bromación (y otras sustituciones electrofílicas aromáticas) principalmente en la posición 2.
- 17-58** (a) Dibuje los tres isómeros del ácido bencendicarboxílico.
- (b) Los puntos de fusión de los isómeros son 210 °C, 343 °C y 427 °C. Alguna vez se usó la nitración de los isómeros en todas las posiciones posibles para determinar sus estructuras. El isómero que funde a 210 °C forma dos isómeros mononitrados. El isómero que funde a 343 °C forma tres isómeros mononitrados. El isómero que funde a 427 °C sólo produce un isómero mononitrado. Indique cuál isómero tiene cuál punto de fusión.
- *17-59** El *bisfenol A* es un componente importante de muchos polímeros, como policarbonatos, poliuretanos y resinas epóxicas. Se sintetiza a partir de fenol y acetona en presencia de HCl como catalizador. Proponga un mecanismo para esta reacción.



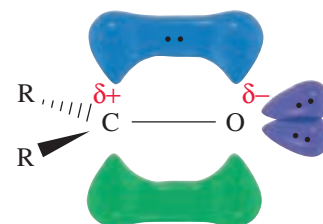
- 17-60** A diferencia de la mayor parte de las demás sustituciones electrofílicas aromáticas, con frecuencia la sulfonación es reversible (vea la sección 17-4). Cuando se sulfona una muestra de tolueno a 0 °C y otra a 100 °C, resultan las siguientes relaciones de productos de sustitución:

Isómero del producto	Temperatura de reacción	
	0 °C	100 °C
ácido <i>o</i> -toluensulfónico	43%	13%
ácido <i>m</i> -toluensulfónico	4%	8%
ácido <i>p</i> -toluensulfónico	53%	79%

- (a) Explique los cambios de relaciones de los productos cuando se incrementa la temperatura.
- (b) Prediga qué sucederá cuando la mezcla del producto de la reacción a 0 °C se caliente a 100 °C.
- 17-61** Cuando se trata el 1,2-dibromo-3,5-dinitrobenceno con exceso de NaOH a 50 °C, sólo se sustituye uno de los átomos de bromo. Dibuje una ecuación para esta reacción, en la cual se muestre el producto que usted espera. Indique un mecanismo que explique la formación del producto que propone.
- *17-62** Cuando se agrega antraceno a la reacción de clorobenceno con NaOH concentrada a 350 °C, se forma un aducto de Diels-Alder interesante, de fórmula C₂₀H₁₄. El espectro de RMN de protón del producto muestra un singlete de área 2 alrededor de δ 3, y un singlete ancho de área 12 alrededor de δ 7. Proponga una estructura del producto y explique por qué uno de los anillos aromáticos del antraceno reaccionó como dieno.
- 17-63** En el capítulo 14 vimos que el Agente Naranja contiene ácido (2,4,5-triclorofenoxi) acético, que se llama 2,4,5-T. Este compuesto se sintetiza por medio de una reacción parcial de 1,2,4,5-tetraclorobenceno con hidróxido de sodio, seguido por la reacción con cloroacetato de sodio, ClCH₂CO₂Na.
- (a) Dibuje las estructuras de esos compuestos y escriba las ecuaciones de esas reacciones.
- (b) Una de las impurezas del Agente Naranja que se usó en Vietnam era la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (2,3,7,8-TCDD), que con frecuencia se le llama “dioxina” en forma incorrecta. Proponga un mecanismo que muestre cómo se forma la 2,3,7,8-TCDD en la síntesis del 2,4,5-T.
- (c) Indique cómo se podría eliminar la contaminación del TCDD, tanto después del primer paso como al completar la síntesis.



18

CETONAS Y
ALDEHÍDOS

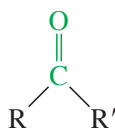
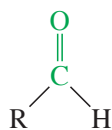
18-1

Compuestos
carbonílicos

En este capítulo estudiaremos con detenimiento los compuestos que contienen el **grupo carbonilo** ($\text{C}=\text{O}$), debido a que son de gran importancia en la química orgánica, en la bioquímica y la biología: La tabla 18-1 presenta algunos de los tipos comunes de compuestos carbonílicos.

Los compuestos carbonílicos se encuentran en todas partes. Además de sus usos como reactivos y disolventes, son constituyentes de telas, saborizantes, plásticos y fármacos. Dentro de los compuestos carbonílicos que existen en la naturaleza se incluyen a las proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos que son constituyentes de las plantas y animales. En los capítulos siguientes explicaremos las propiedades y reacciones de los compuestos carbonílicos sencillos. Después, en los capítulos 23 y 24, aplicaremos la química de estos compuestos a los carbohidratos, ácidos nucleicos y proteínas.

Los compuestos carbonílicos más sencillos son las cetonas y los aldehídos. Una **cetona** tiene dos grupos alquilo (o arilo) unidos al átomo de carbono del grupo carbonilo. Un **aldehído** tiene un grupo alquilo (o arilo) y un átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono del grupo carbonilo.

cetona
 RCOR' aldehído
 RCHO 

grupo carbonilo

estructuras condensadas

Cetona: Dos grupos alquilo unidos a un grupo carbonilo.

Aldehído: Un grupo alquilo y un hidrógeno unidos a un grupo carbonilo.

TABLA 18-1

Clases comunes de compuestos carbonílicos

Clase	Fórmula general	Clase	Fórmula general
cetonas	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	aldehídos	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$
ácidos carboxílicos	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	cloruros de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$
ésteres	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$	amidas	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$

Las cetonas y aldehídos son similares en estructura y tienen propiedades similares. Sin embargo, existen algunas diferencias sobre todo en sus reacciones con agentes oxidantes y con nucleófilos. En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas, por razones que explicaremos más adelante.

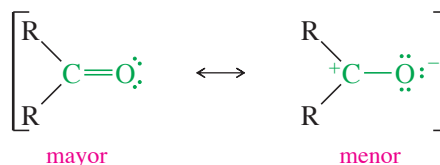
Estructura del grupo carbonilo

18-2

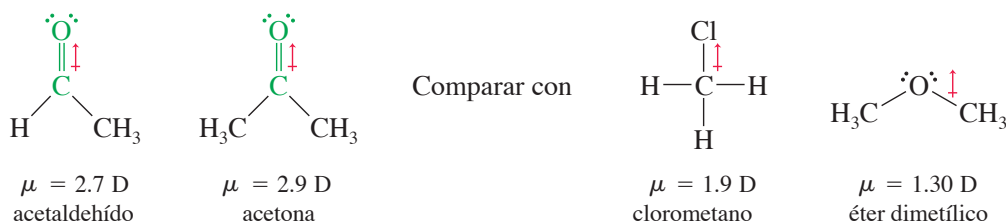
El átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación sp^2 y está unido a otros tres átomos a través de enlaces sigmas coplanares con ángulos de alrededor de 120° entre ellos. El orbital p sin hibridación (puro) se traslapa con un orbital p del oxígeno para formar un enlace pi. El enlace doble entre el carbono y el oxígeno es similar al enlace doble de un alqueno $C=C$, excepto que el enlace doble del grupo carbonilo es más corto, más fuerte y se encuentra polarizado.

		<i>longitud</i>	<i>energía</i>
cetona	$C=O$ enlace	1.23 Å	745 kJ/mol (178 kcal/mol)
alqueno	$C=C$ enlace	1.34 Å	611 kJ/mol (146 kcal/mol)

El enlace doble del grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, debido a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y los electrones de enlace no están compartidos de manera equitativa. En particular, los electrones pi enlazados más débilmente son atraídos con más fuerza hacia el átomo de oxígeno, dando lugar a cetonas y aldehídos con momentos dipolares más grandes que la mayoría de los haluros de alquilo y éteres. Podemos usar formas de resonancia para representar esta repartición desigual de los electrones pi.



La primera forma de resonancia es más importante debido a que involucra más enlaces y menos separación de carga. La contribución de la segunda estructura se evidencia por los momentos dipolares grandes de las cetonas y aldehídos mostrados aquí.

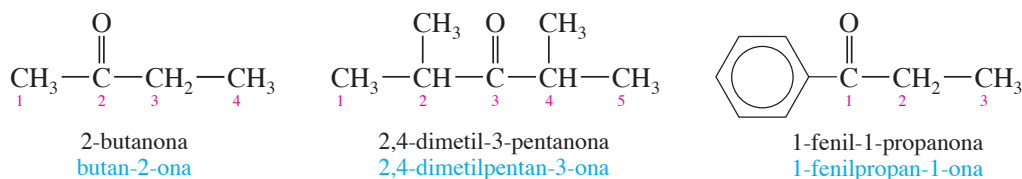


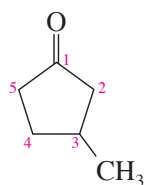
Esta polarización del grupo carbonilo contribuye a la reactividad de las cetonas y aldehídos: el átomo de carbono polarizado de manera positiva actúa como un electrófilo (ácido de Lewis) y el oxígeno polarizado con carga negativa actúa como un nucleófilo (base de Lewis).

Nomenclatura de cetonas y aldehídos

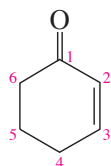
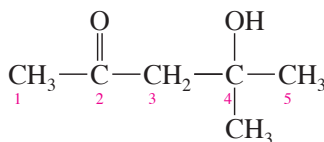
18-3

Nombres IUPAC Los nombres sistemáticos de las cetonas se derivan reemplazando la terminación *-o* en el nombre del alcano con *-ona*. El nombre del “alcano” se vuelve “alcanona”. En las cetonas de cadena abierta, numeramos la cadena más larga que incluya el carbono del grupo carbonilo a partir del extremo más cercano al grupo carbonilo, e indicamos la posición del grupo carbonilo con un número. En las cetonas cíclicas al átomo de carbono del grupo carbonilo se le asigna el número 1.

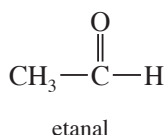




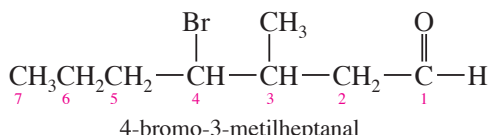
3-metilciclopentanona

2-ciclohexenona
ciclohex-2-en-1-ona4-hidroxi-4-metil-2-pentanona
4-hidroxi-4-metilpentan-2-ona

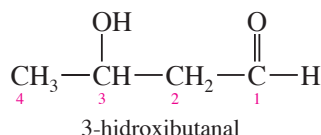
Los nombres sistemáticos para los aldehídos se derivan reemplazando la terminación *-o* del nombre del alcano con *-al*. Un carbono del aldehído está al final de una cadena, por lo que éste es el número 1. Si el grupo aldehído está unido a una unidad grande (por lo regular un anillo), se utiliza el sufijo *carbaldehído*.



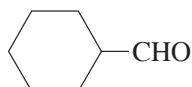
etanal



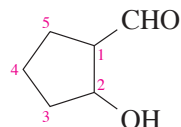
4-bromo-3-metilheptanal



3-hidroxiбутanal

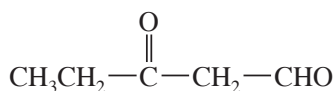
2-pental
pent-2-enal

ciclohexanocarbaldehído

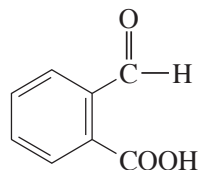


2-hidroxiciclopentano-1-carbaldehído

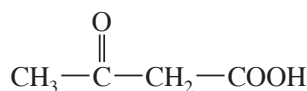
Un grupo cetona o aldehído también pueden nombrarse como un sustituyente en una molécula con otro grupo funcional como su raíz. El grupo carbonilo de la cetona se designa por el prefijo *oxo-*, y el grupo —CHO se nombra como un grupo *formilo*. Los ácidos carboxílicos con frecuencia contienen grupos cetona o aldehído nombrados como sustituyentes.



3-oxopental

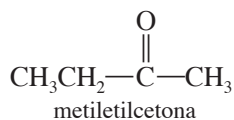


ácido 2-formilbenzoico

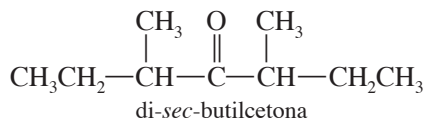
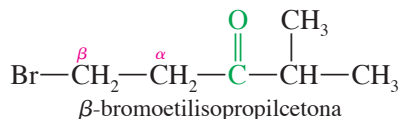
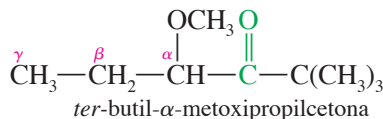


ácido 3-oxobutanoico

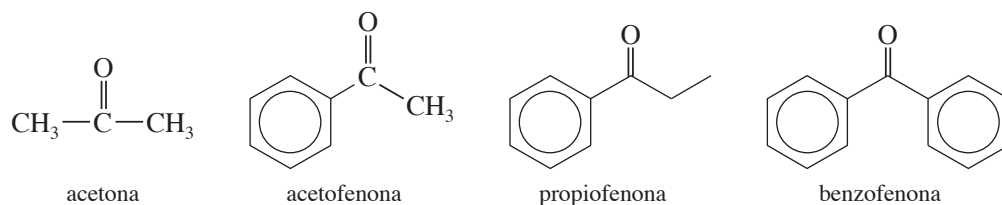
Nombres comunes Como con otras clases de compuestos, las cetonas y los aldehídos se llaman por sus nombres comunes en vez de sus nombres sistemáticos IUPAC. Los nombres comunes de las cetonas se forman nombrando los dos grupos alquilo unidos al grupo carbonilo. Las ubicaciones de los sustituyentes se dan utilizando letras griegas, iniciando en el carbono *siguiente al* grupo carbonilo.



metiletilcetona

di-*sec*-butilcetona β -bromoetilisopropilcetona*ter*-butil- α -metoxipropilcetona

Algunas cetonas tienen nombres históricos comunes. La dimetil cetona siempre se ha llamado *acetona* y las alquilfenilcetonas por lo general se nombran como el grupo acilo seguido por el sufijo *-fenona*.



Los nombres comunes de los aldehídos se derivan de los nombres comunes de los ácidos carboxílicos correspondientes (tabla 18.2). Estos nombres con frecuencia reflejan el término en latín o griego de la fuente original del ácido o del aldehído. Las letras griegas se utilizan con los nombres comunes de los aldehídos para dar las ubicaciones de los sustituyentes. La primera letra (α) se asigna al átomo de carbono *siguiente al* grupo carbonilo, que es el C2 en el nombre IUPAC.

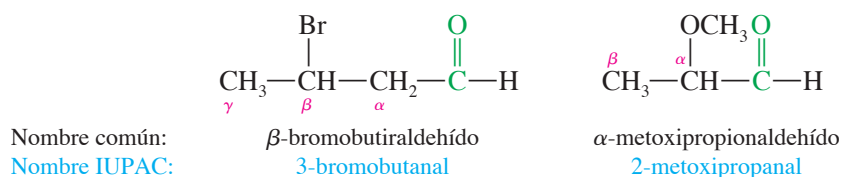
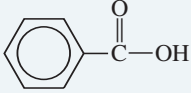
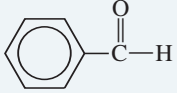


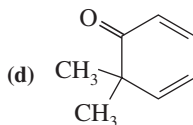
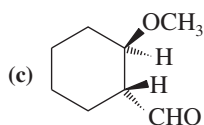
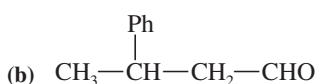
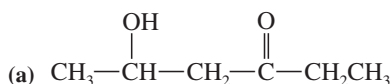
TABLA 18-2

Nombres comunes de ácidos y aldehídos

Ácido carboxílico	Derivación	Aldehído
$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ ácido fórmico (ácido metanoico)	<i>formica</i> , “hormigas”	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ formaldehído (metanal)
$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ ácido acético (ácido etanoico)	<i>acetum</i> , “agrio”	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ acetaldehído (etanal)
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ ácido propiónico (ácido propanoico)	<i>protos pion</i> , “primera grasa”	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ propionaldehído (propanal)
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ ácido butírico (ácido butanoico)	<i>butyrum</i> , “mantequilla”	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ butiraldehído (butanal)
 ácido benzoico	“componente” de la goma benzoínica	 benzaldehído

PROBLEMA 18-1

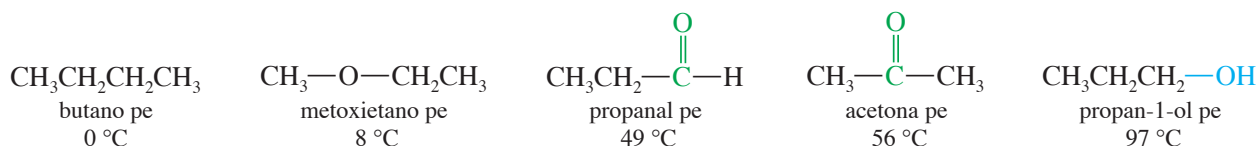
Proporcione el nombre IUPAC y un nombre común (si es posible) para cada compuesto.



La polarización de los grupos carbonilo crea atracciones dipolo-dipolo entre las moléculas de cetonas y aldehídos, lo que da como resultado puntos de ebullición más altos que para los hidrocarburos y éteres de masas moleculares similares. Sin embargo, las cetonas y los aldehídos no tienen enlaces O—H o N—H, por lo que sus moléculas no pueden formar enlaces por puente de hidrógeno entre sí. Sus puntos de ebullición son por tanto menores que los de alcoholes de masas moleculares similares. Los compuestos siguientes de masa molecular de 58 o 60 están clasificados en orden creciente a sus puntos de ebullición. La cetona y el aldehído son más polares y tienen puntos de ebullición más altos que el éter y el alcano, pero tienen menores puntos de ebullición que el alcohol, el cual forma enlaces por puente de hidrógeno.

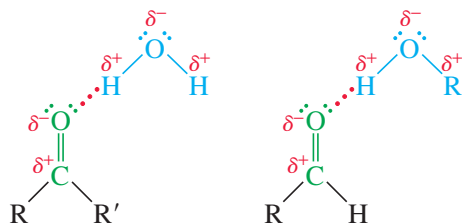
18-4

Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos



Los puntos de fusión, los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de algunas cetonas y aldehídos representativos se proporcionan en la tabla 18-3.

Aunque las cetonas y aldehídos puros no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno entre sí, tienen pares de electrones no enlazados (sin compartir) y pueden actuar como aceptores de enlaces por puente de hidrógeno con otros compuestos que tienen enlaces O—H o N—H. Por ejemplo, el hidrógeno del —OH del agua o un alcohol pueden formar un enlace de hidrógeno con los electrones no enlazados en un átomo de oxígeno del grupo carbonilo.



Debido a la formación de los enlaces por puente de hidrógeno, las cetonas y los aldehídos son buenos disolventes para las sustancias hidrofílicas polares como los alcoholes. Son también muy solubles en agua. La tabla 18-3 muestra que el acetaldehído y la acetona son miscibles (solubles en todas proporciones) con agua. Otras cetonas y aldehídos con más de cuatro átomos de carbono son bastante solubles en agua. Estas propiedades de solubilidad son similares a las de los éteres y alcoholes, que también forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua.

El formaldehído y el acetaldehído son los aldehídos más comunes. El formaldehído es un gas a temperatura ambiente, así que con frecuencia se almacena y usa como una disolución acuosa al 40 por ciento llamada *formalina*. Cuando se necesita el formaldehído seco, se puede generar calentando uno de sus derivados sólidos, por lo general *trioxano* o *paraformaldehído*. El trioxano es un *trímero* cíclico que contiene tres unidades de formaldehído. El paraformaldehído es un *polímero* lineal, que contiene muchas unidades de formaldehído. Estos derivados

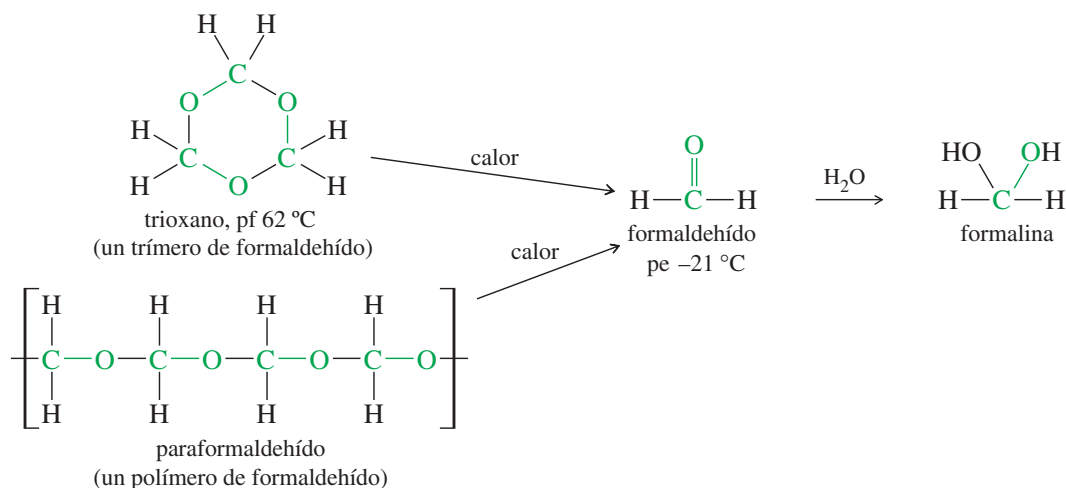
Uno de los síntomas de la diabetes no tratada es el característico aroma frutal de la acetona en el aliento de los pacientes. Debido a que los diabéticos no pueden usar los carbohidratos de manera apropiada, el cuerpo entra en un estado llamado cetosis, en el que produce acetona y otras cetonas.

TABLA 18-3

Propiedades físicas de las cetonas y aldehídos

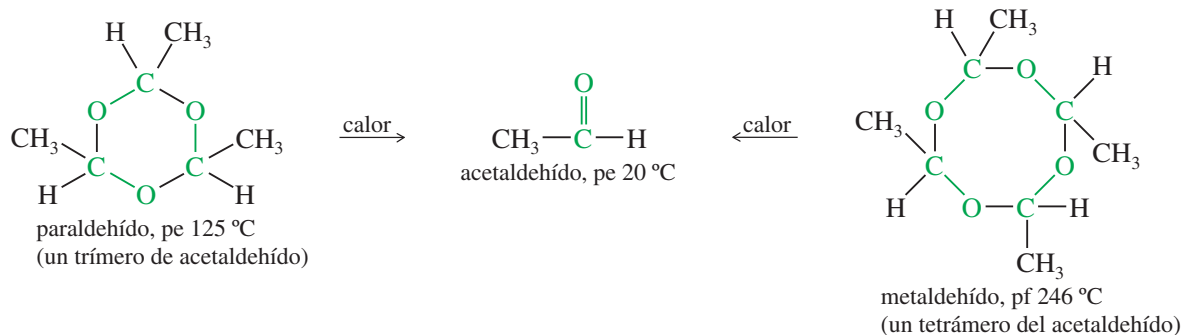
Nombre IUPAC	Nombre común	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/cm ³)	Solubilidad en H ₂ O (%)
Cetonas						
propan-2-ona	acetona	CH ₃ COCH ₃	-95	56	0.79	∞
butan-2-ona	metiletilcetona (MEK)	CH ₃ COCH ₂ CH ₃	-86	80	0.81	25.6
pentan-2-ona	metil- <i>n</i> -propilcetona	CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₃	-78	102	0.81	5.5
pentan-3-ona	dietilcetona	CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃	-41	101	0.81	4.8
hexan-2-ona		CH ₃ CO(CH ₂) ₃ CH ₃	-57	127	0.83	1.6
hexan-3-ona		CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₂ CH ₃		124	0.82	
heptan-2-ona		CH ₃ CO(CH ₂) ₄ CH ₃	-36	151	0.81	1.4
heptan-3-ona		CH ₃ CH ₂ CO(CH ₂) ₃ CH ₃	-39	147	0.82	0.4
heptan-2-ona	di- <i>n</i> -propilcetona	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ CO	-34	144	0.82	
4-metil-pent-3-en-2-ona	óxido de mesitilo	(CH ₃) ₂ C=CHCOCH ₃	-59	131	0.86	
but-3-en-2-ona	metilvinilcetona (MVK)	CH ₂ =CHCOCH ₃	-6	80	0.86	
ciclohexanona			-16	157	0.94	15
acetofenona	fenilmetilcetona	C ₆ H ₅ COCH ₃	21	202	1.02	0.5
propiofenona	etilfenilcetona	C ₆ H ₅ COCH ₂ CH ₃	21	218		
benzofenona	difenilcetona	C ₆ H ₅ COC ₆ H ₅	48	305	1.08	
Aldehídos						
metanal	formaldehído	HCHO o CH ₂ O	-92	-21	0.82	55
etanal	acetaldehído	CH ₃ CHO	-123	21	0.78	∞
propanal	propionaldehído	CH ₃ CH ₂ CHO	-81	49	0.81	20
butanal	<i>n</i> -butiraldehído	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	-97	75	0.82	7.1
2-metilpropanal	isobutiraldehído	(CH ₃) ₂ CHCHO	-66	61	0.79	11
pentanal	<i>n</i> -valeraldehído	CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	-91	103	0.82	
3-metilbutanal	isovaleraldehído	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	-51	93	0.80	
hexanal	caproaldehído	CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO	-56	129	0.83	0.1
heptanal	<i>n</i> -heptaldehído	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	-45	155	0.85	0.02
propenal	acroleína	CH ₂ =CH—CHO	-88	53	0.84	30
but-2-enal	crotonaldehído	CH ₃ —CH=CH—CHO	-77	104	0.86	18
benzaldehído		C ₆ H ₅ CHO	-56	179	1.05	0.3

sólidos se forman de manera espontánea cuando se adiciona una cantidad pequeña de catalizador ácido al formaldehído puro.



El acetaldehído ebulle cerca de la temperatura ambiente y se puede manejar como un líquido. El acetaldehído también se usa como un trímero (*paraldehído*) y un tetrámero (*metaldehído*), formado a partir de acetaldehído en catálisis ácida. El calentamiento de cualquiera de estos

compuestos proporciona acetaldehído seco. El paraldehído se usa en medicina como un sedante y el metaldehído se usa como anzuelo y veneno para los caracoles y babosas.



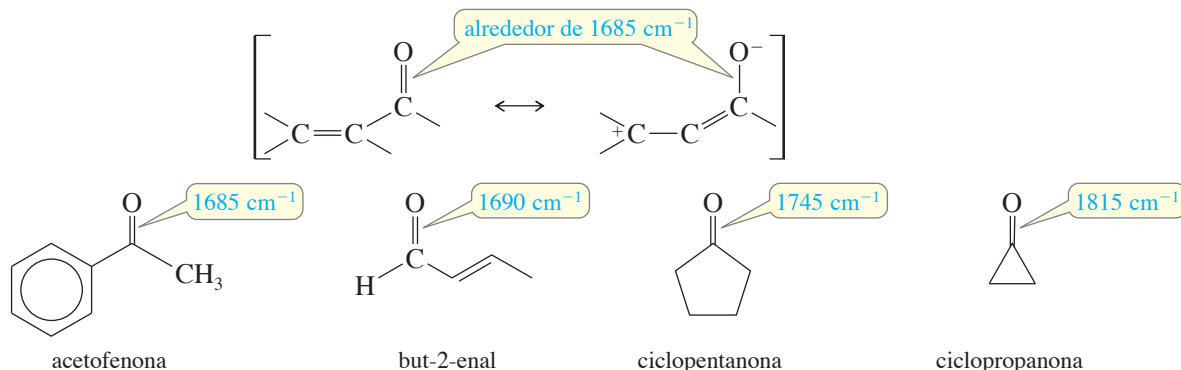
18-5A Espectros infrarrojo de las cetonas y aldehídos

Las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) de las cetonas sencillas ocurre alrededor de 1710 cm^{-1} , y de los aldehídos sencillos alrededor de 1725 cm^{-1} . Debido a que el grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, esas absorciones son muy intensas. Además de la absorción del grupo carbonilo, un aldehído muestra un conjunto de dos absorciones de estiramiento $\text{C}-\text{H}$ a frecuencia baja de alrededor de 2710 y 2810 cm^{-1} .



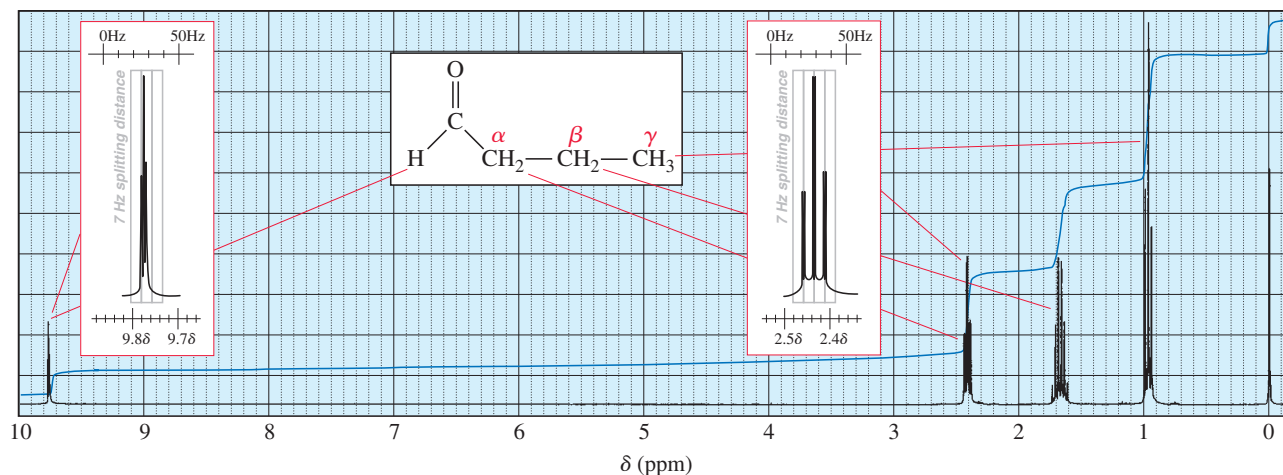
La figura 12-11 (página 526) compara los espectros IR de una cetona y un aldehído sencillos.

En aldehídos o cetonas insaturadas la conjugación disminuye las frecuencias de estiramiento del grupo carbonilo debido a que el carácter parcial π del enlace sencillo entre los enlaces dobles conjugados reduce la densidad electrónica del enlace π en el grupo carbonilo. La frecuencia de estiramiento de este enlace carbonílico debilitado disminuye a alrededor de 1685 cm^{-1} . La tensión del anillo tiene el efecto opuesto, elevando la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo en cetonas con anillos de tres, cuatro y cinco miembros.



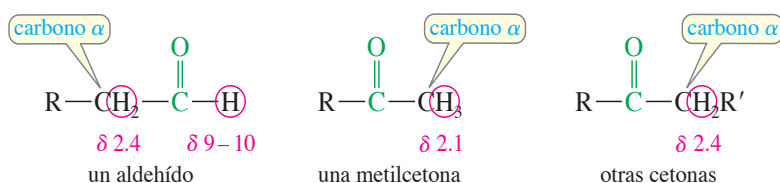
18-5B Espectros de RMN de protón de cetonas y aldehídos

Cuando consideramos los espectros de RMN de protón de cetonas y aldehídos, nos interesan principalmente los protones unidos al grupo carbonilo (protones del aldehído) y los protones unidos al átomo de carbono adyacente (el átomo de carbono α). Los protones del aldehído aparecen a desplazamientos químicos (δ) de entre 9 y 10 ppm. La absorción de los protones del aldehído puede desdoblarse ($J = 1$ a 5 Hz) si existen protones en el átomo de carbono α . Los protones en el átomo de carbono α de una cetona o aldehído por lo general aparecen a un desplazamiento químico entre 2.1 y 2.4 ppm si no existen sustituyentes atractores de electrones cercanos. Las metilcetonas se caracterizan por una señal simple alrededor de 2.1 ppm.



■ FIGURA 18-1

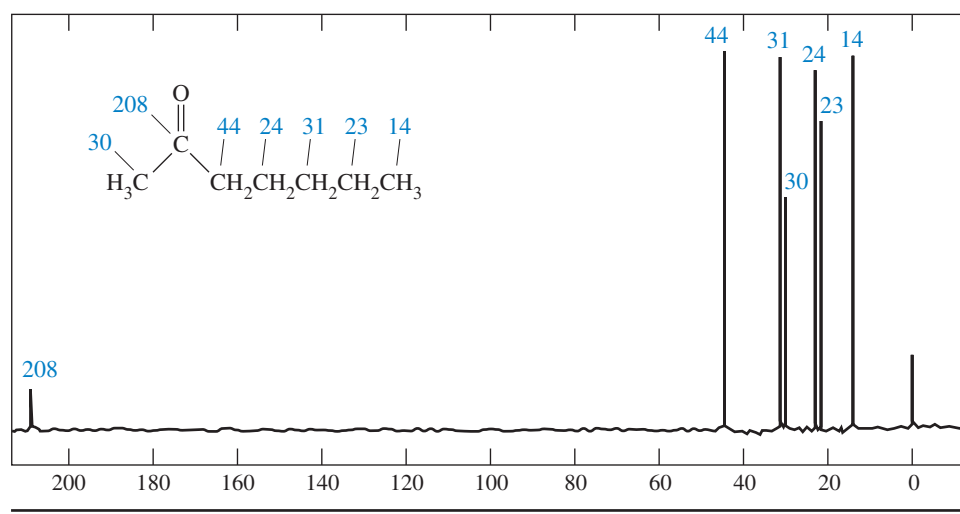
Espectro de RMN de protón del butanal (butiraldehído). Observe el protón del aldehído a δ 9.8, como una señal triplete ($J = 1$ Hz) por el acoplamiento con los dos protones α . Los protones α , β y γ aparecen a valores de δ que disminuyen conforme se alejan del grupo carbonilo.



La figura 18-1 muestra el espectro de RMN de protón del butanal (butiraldehído). El protón del aldehído aparece a $\delta = 9.75$ ppm, como un triplete ($J = 1$ Hz) por acoplamiento con los dos protones en α . Los protones α aparecen a $\delta = 2.4$ ppm y los protones β y γ aparecen a frecuencias bajas, a medida que se alejan del grupo carbonilo.

18-5C Espectros de RMN de carbono de cetonas y aldehídos

Los átomos de carbono del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas tienen desplazamientos químicos de alrededor de 200 ppm en el espectro de RMN de carbono. Debido a que no tienen hidrógenos unidos, los átomos de carbono del grupo carbonilo de las cetonas por lo general dan absorciones débiles. Los átomos de carbono α absorben a desplazamientos químicos de alrede-

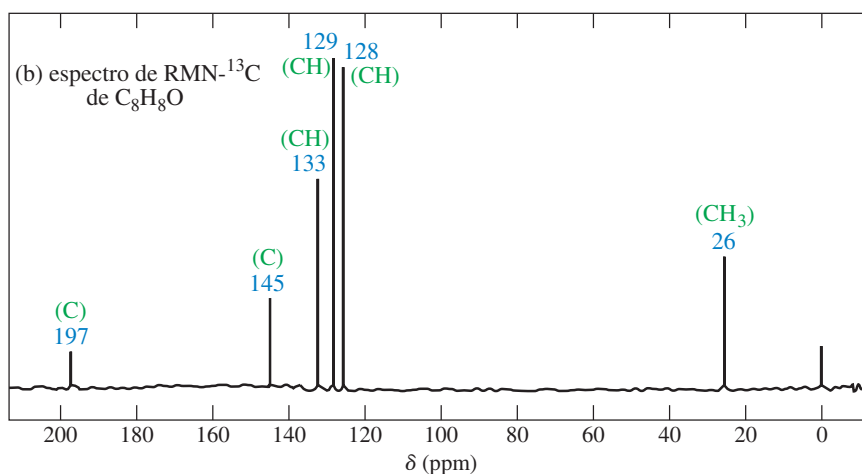
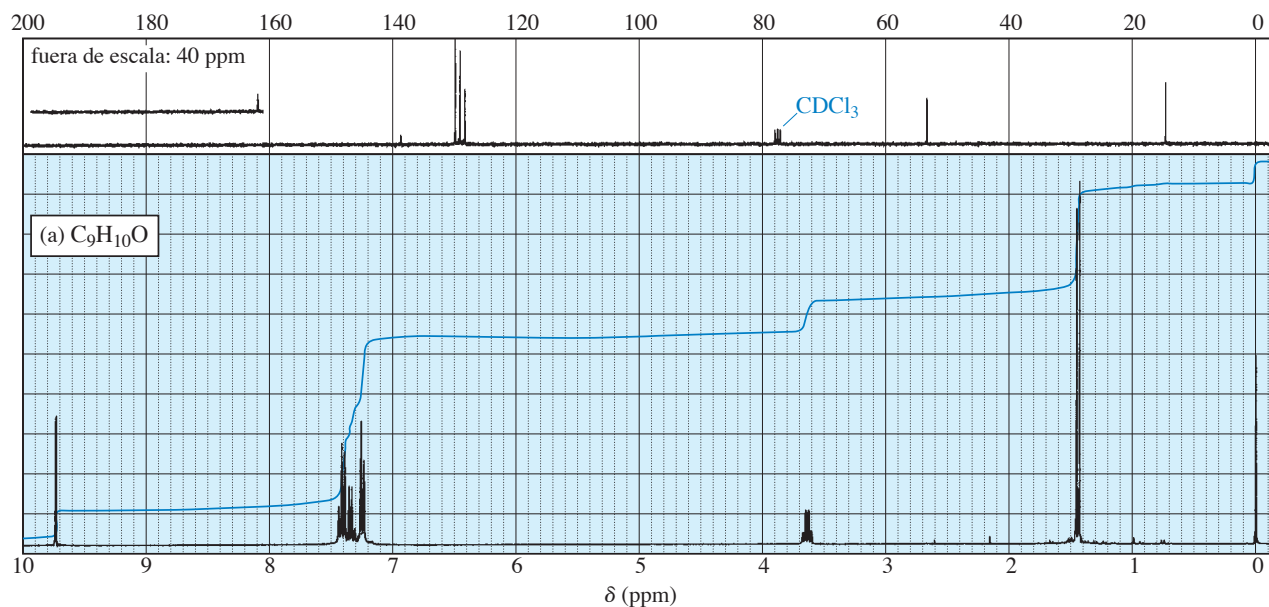


■ FIGURA 18-2

Espectro de RMN de carbono con espín desacoplado de la heptan-2-ona. Observe el carbono del grupo carbonilo a 208 ppm y los carbonos α a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

dor de 30 a 40 ppm. La figura 18-2 muestra el espectro de RMN de carbono con espín desacoplado de la heptan-2-ona, en el que el carbono del grupo carbonilo absorbe a 208 ppm, y los átomos de carbono α absorben a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

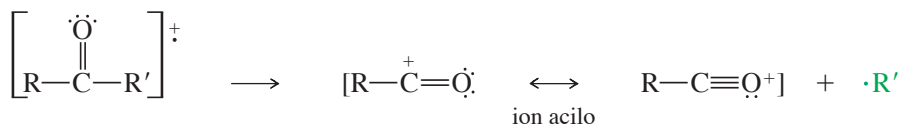
PROBLEMA 18-2

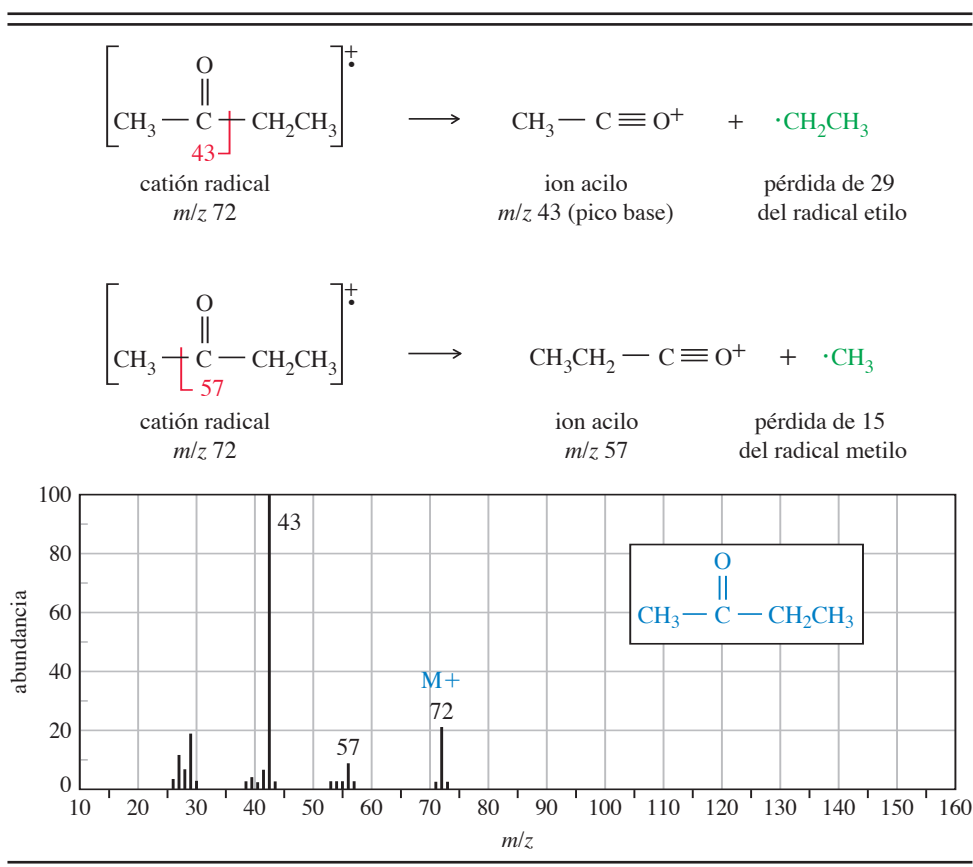


Los espectros de RMN para dos compuestos se muestran aquí, junto con su fórmula molecular. Cada compuesto es una cetona o un aldehído. En cada caso, muestre qué características del espectro implican la presencia de una cetona o un aldehído y proponga una estructura para el compuesto.

18-5D Espectros de masas para cetonas y aldehídos

En el espectrómetro de masas, una cetona o un aldehído puede perder un grupo alquilo para formar un ion acilo estabilizado por resonancia, como el ion acilo que actúa como el electrófilo en la acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11).



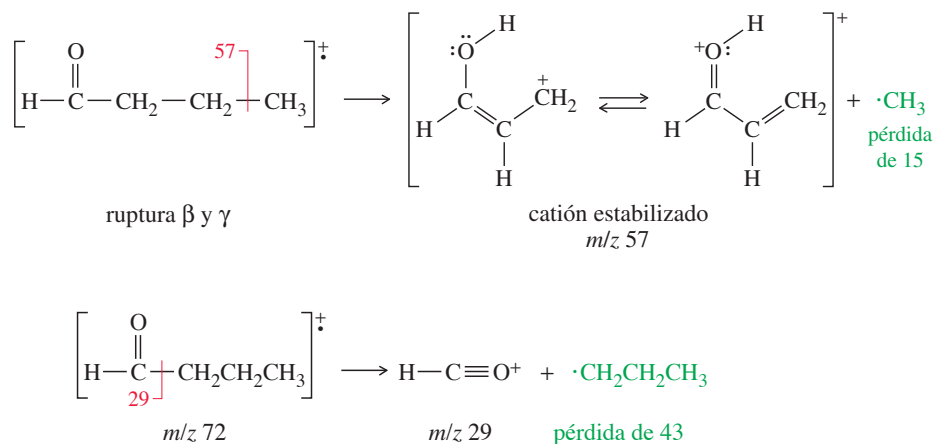


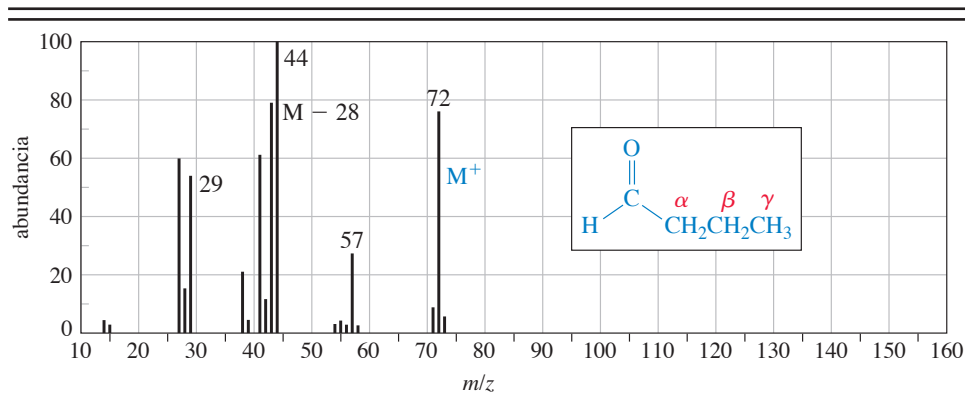
■ FIGURA 18-3

Espectro de masas de la butan-2-ona. Observe el ion molecular prominente, junto con el pico base de la pérdida de un radical etilo para formar un ion acilo.

La figura 18-3 muestra el espectro de masas de la etilmetilcetona (butan-2-ona). El ion molecular es prominente a m/z 72. El pico base a m/z 43 corresponde a la pérdida del grupo etilo. Debido a que el radical metilo es menos estable que un radical etilo, el pico correspondiente a la pérdida del grupo metilo (m/z 57) es más pequeño que el pico base de la pérdida del grupo etilo.

Reordenamiento de McLafferty de cetonas y aldehídos El espectro de masas del butiraldehído (figura 18-4) muestra los picos esperados a m/z 72 (ion molecular), m/z = 57 (pérdida de un grupo metilo) y m/z = 29 (pérdida de un grupo propilo). El pico a m/z = 57 es de la ruptura entre los carbonos β y γ para formar un carbocatión estabilizado por resonancia. Esto es también una fragmentación común con compuestos carbonílicos; como con otros picos impares, es el resultado de la pérdida de un radical.





■ FIGURA 18-4

El espectro de masas del butiraldehído muestra los iones esperados de masas 72, 57 y 29 uma. El pico base a m/z 44 resulta de la pérdida de etileno por medio del reordenamiento de McLafferty.

El pico base es a m/z 44, de la pérdida de un fragmento de masa 28. La pérdida de un fragmento con un número de masa par corresponde a la pérdida de una molécula neutra y estable (como cuando el agua, de masa 18, se pierde de un alcohol). Un fragmento de masa 28 corresponde a una molécula de etileno (C_2H_4). Este fragmento se pierde a través de un proceso llamado **reordenamiento de McLafferty**, que involucra una transferencia intramolecular cíclica de un átomo de hidrógeno del carbono γ (gamma) al oxígeno del grupo carbonilo (mostrado en la figura 18-5).

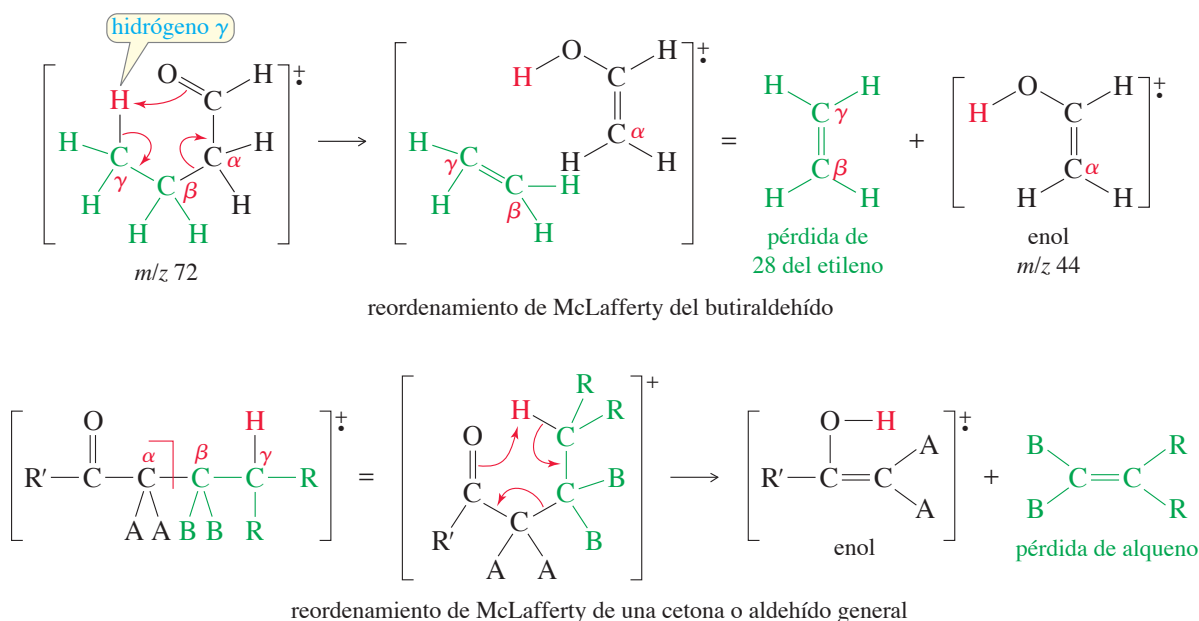
El reordenamiento de McLafferty es una fragmentación característica de cetonas y aldehídos en la medida que tengan hidrógenos γ . Es equivalente a una ruptura entre los átomos de carbono α y β , más una unidad de masa para el hidrógeno que se transfiere.

PROBLEMA 18-3

¿Porque no existen productos del reordenamiento de McLafferty observados en el espectro de la butan-2-ona (figura 18-3)?

Consejo para resolver problemas

El reordenamiento de McLafferty es equivalente a una ruptura entre los átomos de carbono α y β al grupo carbonilo, más una unidad de masa del H que se transfiere. El fragmento del reordenamiento de McLafferty tiene un número de masa par.

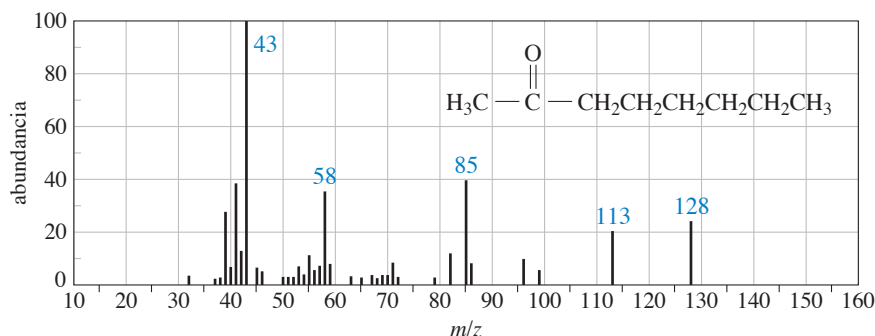


■ FIGURA 18-5

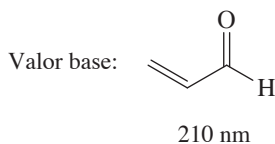
Mecanismo del reordenamiento de McLafferty. Este reordenamiento puede ser concertado, como se muestra aquí, o primero puede transferirse el hidrógeno γ , seguido por una fragmentación.

PROBLEMA 18-4

Use ecuaciones para mostrar la fragmentación que conduce a cada pico numerado en el espectro de masas de la octan-2-ona.

**Consejo** para resolver problemas

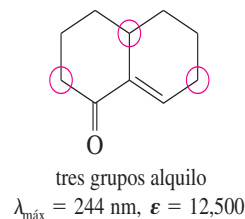
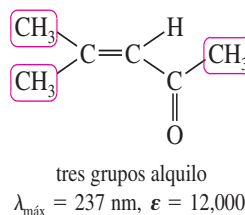
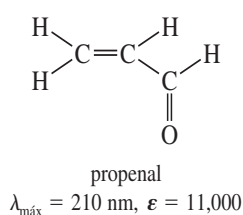
Los compuestos carbonílicos conjugados tienen absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ características en el espectro UV.



Un enlace doble $C=C$ conjugado adicional aumenta $\lambda_{\text{máx}}$ alrededor de 30 nm; un grupo alquilo adicional la aumenta alrededor de 10 nm.

18-5E Espectros ultravioleta de cetonas y aldehídos

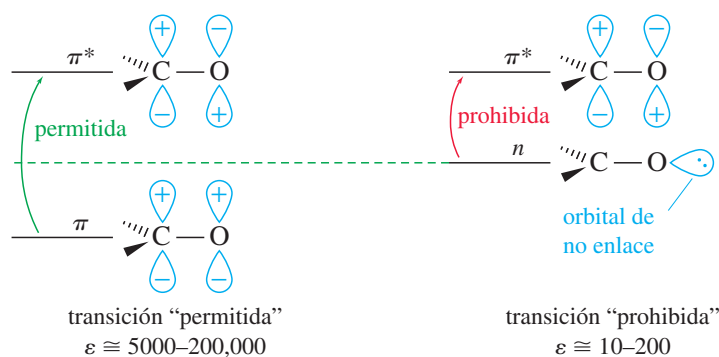
Transición $\pi \rightarrow \pi^*$ Las absorciones más intensas en el espectro ultravioleta de aldehídos y cetonas son el resultado de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Como con los alquenos, estas absorciones sólo son observables ($\lambda_{\text{máx}} > 200$ nm) si el enlace doble del grupo carbonilo está conjugado con otro enlace doble. El sistema conjugado del grupo carbonilo más sencillo es el propenal, mostrado a continuación. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del propenal ocurre a $\lambda_{\text{máx}}$ de 210 nm ($\epsilon = 11,000$). La sustitución por alquilo aumenta el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ por 10 nm por grupo alquilo. Un enlace doble conjugado adicional aumenta el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ por 30 nm. Observe los valores grandes de las absorptividades molares ($\epsilon > 5000$), similares a los observados para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los dienos conjugados.



Transición $n \rightarrow \pi^*$ Una banda de absorciones adicional surge en los espectros ultravioleta de cetonas y aldehídos al promover uno de los electrones no enlazados del oxígeno hacia un orbital de antienlace π^* . Esta transición involucra una cantidad más pequeña de energía que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a que el electrón promovido deja un orbital de no enlace (n) que es de mayor energía que el orbital de enlace π (figura 18-6).

Debido a que la transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menos energía que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ obtenemos una absorción de frecuencia menor (longitud de onda más larga). Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de cetonas y aldehídos no conjugados sencillos proporcionan absorciones con valores de $\lambda_{\text{máx}}$ entre 280 y 300 nm. Cada enlace doble adicionado en la conjugación con el grupo carbonilo aumenta el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ por aproximadamente 30 nm. Por ejemplo, la transición $n \rightarrow \pi^*$ de la acetona ocurre a $\lambda_{\text{máx}}$ de 280 nm ($\epsilon = 15$). La figura 18-7 muestra el espectro UV de una cetona conjugada con un enlace doble, que tiene $\lambda_{\text{máx}}$ de 315 a 330 nm ($\epsilon = 110$).

Las figuras 18-6 y 18-7 muestran que las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ tienen absorptividades molares pequeñas, en general de 10 a 200. Estas absorciones son aproximadamente 1000 veces más débiles que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ debido que la transición $n \rightarrow \pi^*$ corresponde a una transición electrónica “prohibida” con una probabilidad baja de ocurrencia. Los orbitales



■ FIGURA 18-6

Comparación de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menos energía debido a que los electrones no enlazados (n) son de mayor energía que los electrones de enlace π .

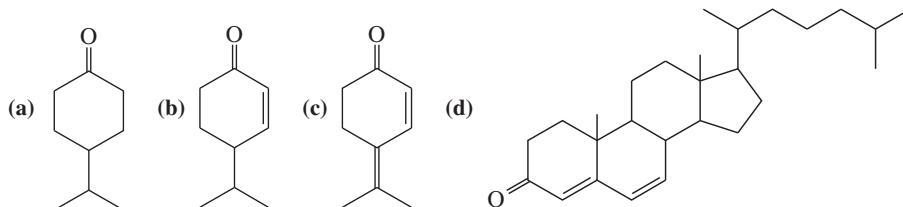
de no enlace en el oxígeno son perpendiculares a los orbitales de antienlace π^* y no existe traslape entre estos orbitales (vea la figura 18-6). Esta transición prohibida ocurre de manera ocasional, pero con mucho menos frecuencia que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ "permitida".

Observe que el eje y del espectro en la figura 18-7 es logarítmico, lo que permite que las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y las más débiles $n \rightarrow \pi^*$ se grafiquen en el mismo espectro. Con frecuencia es necesario correr el espectro dos veces, usando concentraciones diferentes de la muestra, para observar ambas absorciones. Las impurezas en la muestra o el disolvente pueden enmascarar la absorción débil $n \rightarrow \pi^*$.

En el apéndice 3 se proporciona información más completa para predecir los espectros UV.

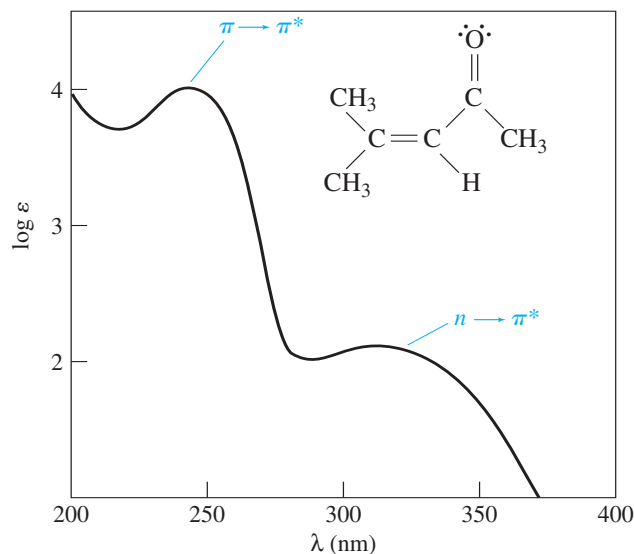
PROBLEMA 18-5

Prediga los valores aproximados de $\lambda_{\text{máx}}$ para la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y la transición $n \rightarrow \pi^*$ en cada compuesto.



Consejo para resolver problemas

Las absorciones $n \rightarrow \pi^*$ del grupo carbonilo son muy débiles y no son tan útiles como las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a que con frecuencia están ocultas o sobrepuestas. Valores base para un grupo carbonilo aislado: $\lambda_{\text{máx}} = 280-300$ nm. El valor de $\lambda_{\text{máx}}$ aumenta alrededor de 30 nm para un enlace doble C=C conjugado.



■ FIGURA 18-7

Espectro UV de la 4-metilpent-3-en-2-ona. Este espectro puede presentarse como $\lambda_{\text{máx}} 237$, $\epsilon = 12,000$; $\lambda_{\text{máx}} 315$, $\epsilon = 110$.

Importancia industrial de las cetonas y aldehídos

18-6

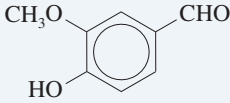
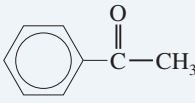
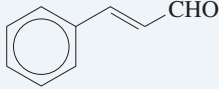
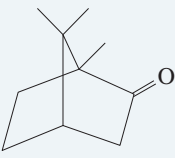
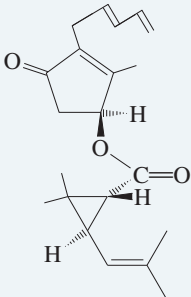
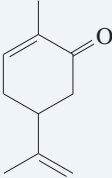
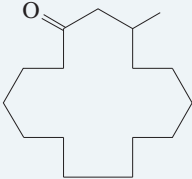
En la industria química, las cetonas y aldehídos se usan como disolventes, materias primas y reactivos para la síntesis de otros productos. Aunque el formaldehído es bien conocido como la disolución de formol usada para conservar especímenes biológicos, la mayor parte de los 4 mil millones de kilogramos de formaldehído producido cada año se usa para preparar Bakelita®, resinas de fenol-formaldehído, pegamentos de urea-formaldehído y otros productos poliméricos. El acetaldehído se utiliza principalmente como una materia prima en la fabricación de ácido acético, polímeros y fármacos.

La acetona es la cetona comercial más importante, con más de 3 millones de toneladas usados cada año. La acetona y la etilmetilcetona (butan-2-ona) son disolventes industriales comunes. Estas cetonas disuelven una gran variedad de compuestos orgánicos, tienen puntos de ebullición convenientes para una destilación simple y presentan toxicidades bajas.

Muchas otras cetonas y aldehídos se usan como saborizantes y aditivos de alimentos, fármacos y otros productos. Por ejemplo, el benzaldehído es el componente principal del extracto de almendras y la (–)-carvona produce el sabor a menta en la goma de mascar. La tabla 18-4 presenta algunas cetonas y aldehídos sencillos con aromas y sabores bien conocidos. La *Piretrina*, aislada a partir de flores de pelitre, se extrae de manera comercial para usarla como un insecticida “natural”. “Natural” o sintética, la piretrina causa reacciones alérgicas severas, náuseas, vómito y otros efectos tóxicos en los animales.

TABLA 18-4

Cetonas y aldehídos usados en productos domésticos

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ butiraldehído Aroma: mantequilla Usos: margarina, alimentos	 vainillina vainilla alimentos, perfumes	 acetofenona pistache helado	 <i>trans</i>-cinamaldehído canela dulces, alimentos, fármacos
 alcanfor Aroma: “alcanforado” Usos: linimentos, inhalantes	 piretrina floral insecticida de plantas	 carvona enantiómero (–): menta enantiómero (+): semilla de comino dulce, pasta de dientes, etcétera	 muscona aroma almizclado perfumes

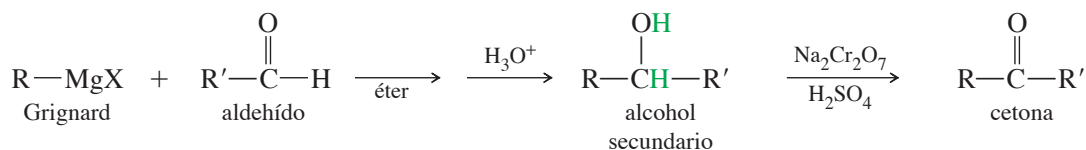
18-7

Repaso de las síntesis de cetonas y aldehídos

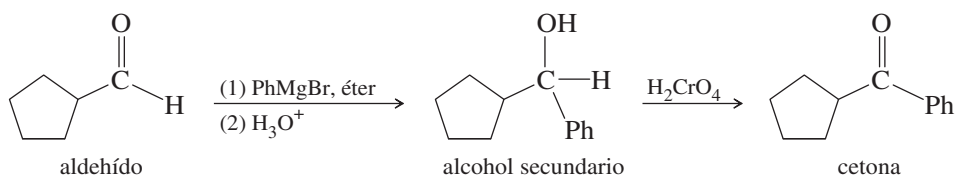
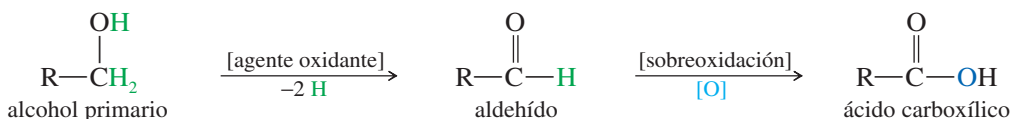
En las reacciones estudiadas de otros grupos funcionales, ya hemos encontrado algunos de los mejores métodos para preparar cetonas y aldehídos. Estudiemos y resumamos estas reacciones, y después consideremos algunos métodos de síntesis adicionales. En la página 828 comienza una tabla que resume la síntesis de cetonas y aldehídos.

18-7A Cetonas y aldehídos a partir de la oxidación de alcoholes (sección 11-2)

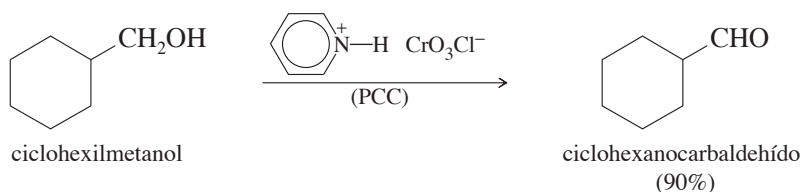
Las cetonas y aldehídos con frecuencia se preparan oxidando alcoholes. Cuando tenemos que preparar un compuesto carbonílico, podemos usar un reactivo de Grignard para sintetizar un alcohol con la estructura correcta y oxidarlo al producto final.

Alcoholes secundarios → cetonas

Los alcoholes secundarios se oxidan rápidamente a cetonas por medio de dicromato de sodio en ácido sulfúrico (“ácido crómico”), o con blanqueador (NaClO), o con permanganato de potasio (KMnO₄). Los alcoholes primarios por lo general se sobreoxidan a ácidos carboxílicos en estas condiciones.

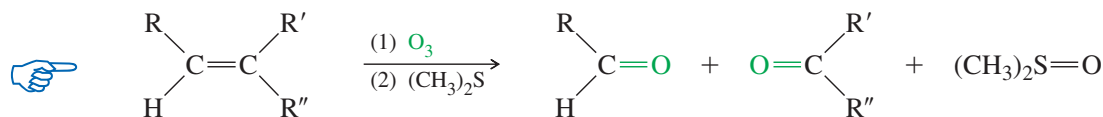
*Alcoholes primarios → aldehídos*

La oxidación de un alcohol primario a un aldehído requiere una selección cuidadosa de un agente oxidante para evitar sobreoxidación al ácido carboxílico. *El clorocromato de piridinio* (PCC, por sus siglas en inglés, *Pyridinium Chlorochromate*), un complejo de trióxido de cromo con piridina y HCl, proporciona buenos rendimientos de aldehídos sin sobreoxidación. La oxidación de Swern (sección 11-3) usa DMSO para oxidar alcoholes primarios a aldehídos sin utilizar compuestos de cromo los cuales son peligrosos.

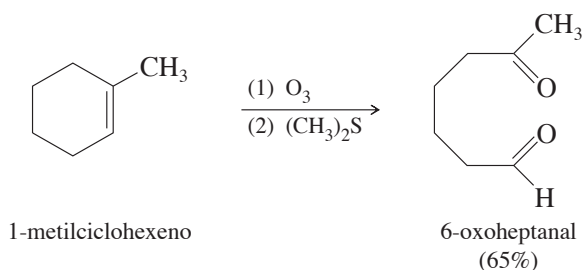


18-7B Cetonas y aldehídos a partir de ozonólisis de alquenos (sección 8-15B)

La ozonólisis, seguida por una reducción moderada, rompe alquenos para formar cetonas y aldehídos.

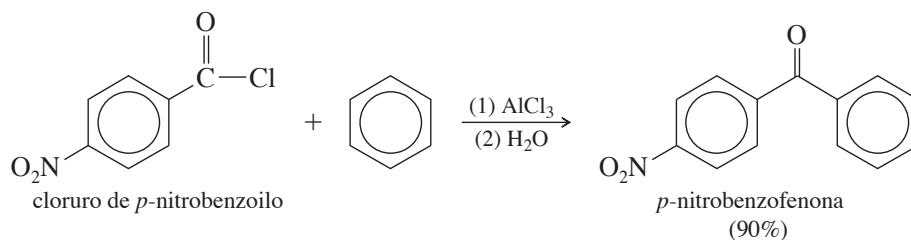
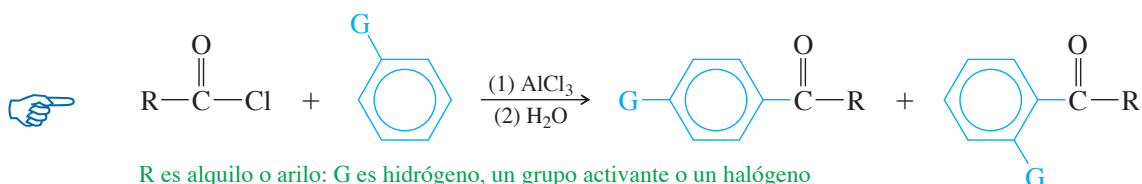


La ozonólisis es útil como un método de síntesis o como una técnica analítica. Los rendimientos por lo general son buenos.

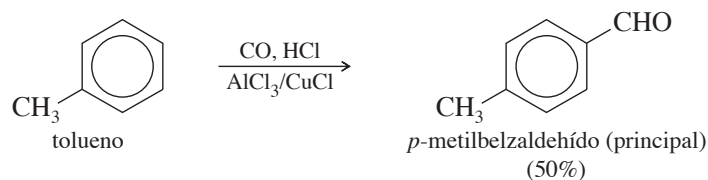


18-7C Fenilcetonas y aldehídos: acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11)

La acilación de Friedel-Crafts es un método excelente para preparar alquilarilcetonas o diarilcetonas. Sin embargo, no puede usarse en sistemas aromáticos fuertemente desactivados.

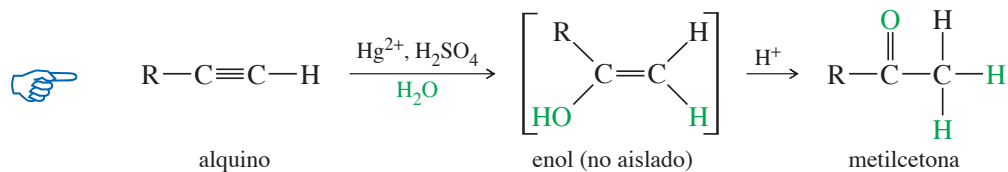


La síntesis de Gatterman-Koch es una variante de la acilación de Friedel-Crafts en la que el monóxido de carbono y el HCl generan un intermediario que reacciona como el cloruro de formilo. Como las reacciones de Friedel-Crafts, la formilación de Gatterman-Koch sólo funciona con benceno y con derivados activados del benceno.

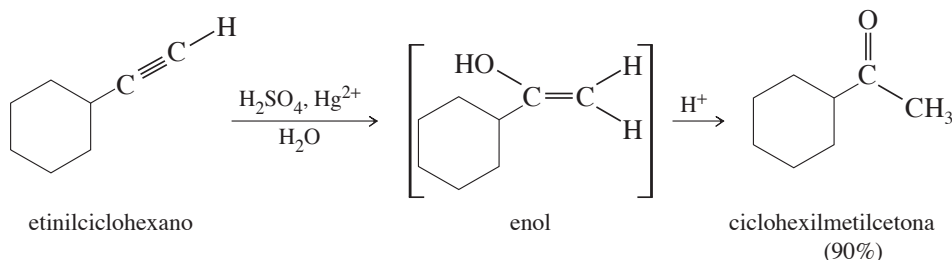


18-7D Cetonas y aldehídos a partir de la hidratación de alquinos (sección 9-9F)

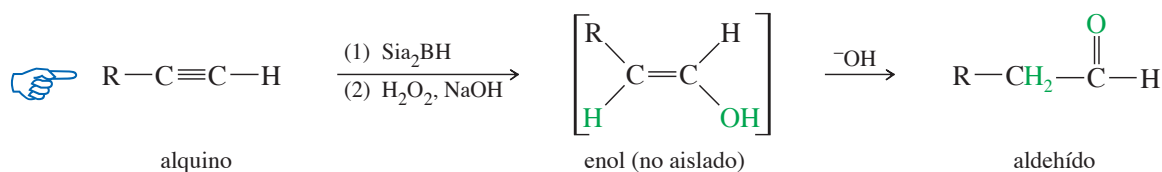
Catalizada por ácido y sales mercurícas La hidratación de un alquino terminal es una manera conveniente de preparar metilcetonas. Esta reacción es catalizada por una combinación de ácido sulfúrico y ion mercurio (II). El producto inicial de la hidratación Markovnikov es un **enol**, que se tautomeriza rápidamente a su forma ceto. Los alquinos internos no simétricos pueden hidratarse, pero con frecuencia resultan mezclas de cetonas.



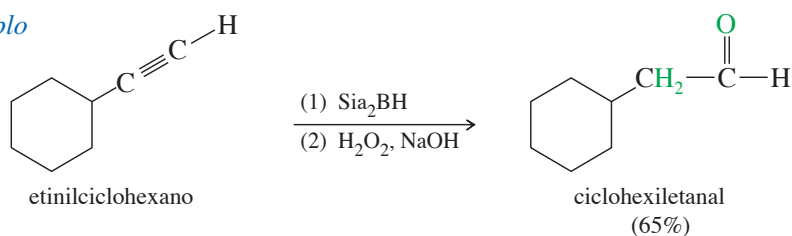
Ejemplo



Hidroboración-oxidación de alquinos La hidroboración-oxidación de un alquino produce adición de agua anti-Markovnikov a través del enlace triple. El di(isoamil secundario)borano, llamado *disiamilborano*, se usa, debido a que el borano voluminoso no puede adicionarse dos veces a través del enlace triple. En la oxidación del borano, el enol inestable se tautomeriza con rapidez a un aldehído. (Vea la sección 9-9F).



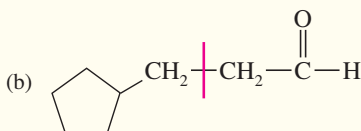
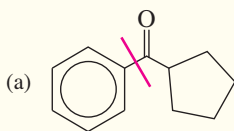
Ejemplo



En las secciones siguientes, consideramos las síntesis adicionales de cetonas y aldehídos que no cubrimos antes. Estas síntesis forman cetonas y aldehídos a partir de ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácido y haluros de alquilo (usado para alquilar el 1,3-ditiano).

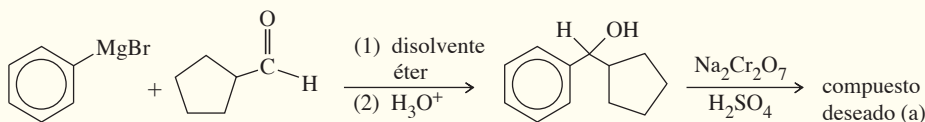
PROBLEMA RESUELTO 18-1

Muestre cómo podría sintetizar cada compuesto a partir de materias primas que contengan no más de seis átomos de carbono.



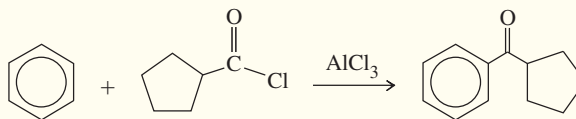
SOLUCIÓN

(a) Este compuesto es una cetona con 12 átomos de carbono. El esqueleto de carbono puede ensamblarse a partir de dos fragmentos con seis carbonos usando una reacción de Grignard, la cual produce un alcohol que es oxidado con facilidad al compuesto deseado.

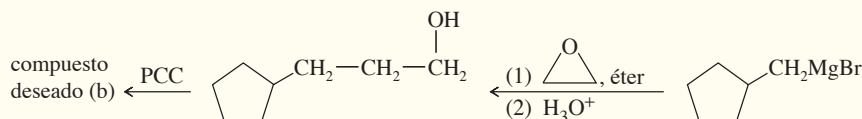


(Continúa)

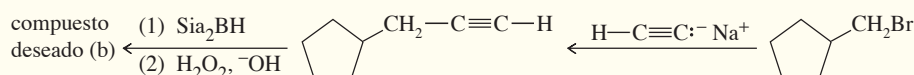
Una ruta alterna para la obtención del compuesto deseado involucra la acilación de Friedel-Crafts.



- (b) Este compuesto es un aldehído con ocho átomos de carbono. Un aldehído podría surgir de la oxidación de un alcohol (posiblemente un producto de Grignard) o de la hidroborcación de un alquino. Si usamos un reactivo de Grignard, la restricción para las materias primas de seis carbonos significa que tenemos que adicionar dos carbonos a un fragmento de metilciclopentilo, terminando en un alcohol primario. La adición de un reactivo de Grignard a un epóxido realiza esto.

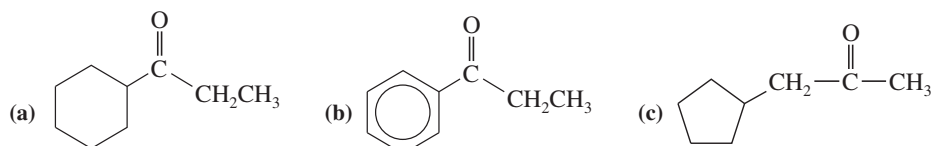


De manera alterna podríamos construir el esqueleto de carbono usando acetileno como el fragmento de dos carbonos. El alquino terminal resultante experimenta hidroborcación para el aldehído correcto.



PROBLEMA 18-6

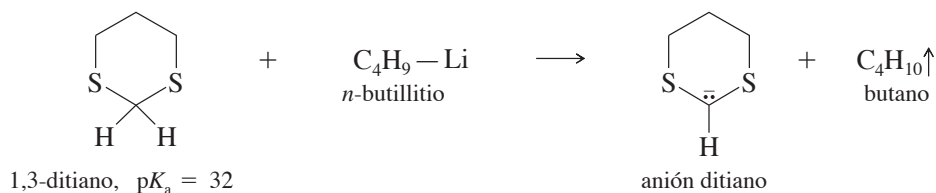
Muestre cómo podría sintetizar cada compuesto a partir de materias primas que no contengan más de seis átomos de carbono.



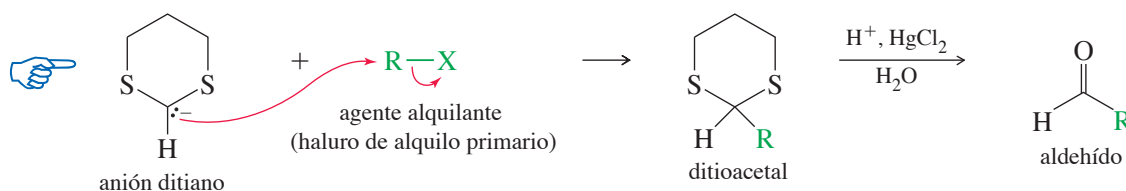
18-8

Síntesis de cetonas y aldehídos mediante 1,3-ditianos

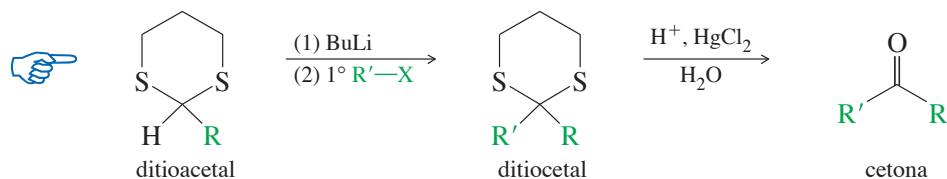
El **1,3-ditiano** es un ácido monoprótico débil ($pK_a = 32$) que puede desprotonarse por medio de bases fuertes como el *n*-butillitio. El carbanión resultante se estabiliza por el efecto electroatrayente de los dos átomos de azufre que además son altamente polarizables.



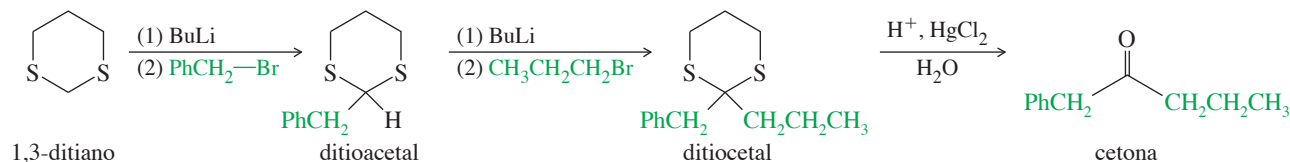
La alquilación del anión ditiano por un haluro de alquilo primario o tosilato produce un ditioacetal (acetal disulfurado) que puede hidrolizarse usando una disolución ácida de cloruro de mercurio(II). El producto es un aldehído conteniendo el grupo alquilo que fue adicionado por el agente alquilante. Ésta es una síntesis útil de aldehídos que tienen grupos alquilo primarios.



De manera alterna, el ditionoacetel puede alquilarse más de una vez para producir un ditionoacetel. La hidrólisis del ditionoacetel forma una cetona. (En la sección 18-18 se explican con más detalle los acetales y cetales).



Por ejemplo, la 1-fenilpentan-2-ona puede sintetizarse como se muestra:



En cada una de estas secuencias, el ditiano es alquilado una o dos veces, después se hidroliza para producir un grupo carbonilo que tiene el(los) grupo(s) alquilo usado(s) en la alquilación. Con frecuencia consideramos que el ditiano es un equivalente sintético de un grupo carbonilo que puede hacerse nucleofílico y ser alquilado.

Consejo para resolver problemas

Puede pensar en el ditiano como un grupo carbonilo "enmascarado". Para preparar un aldehído o cetona, adicione al ditiano cualesquier grupos alquilo que estén en el grupo carbonilo del compuesto deseado.

PROBLEMA 18-7

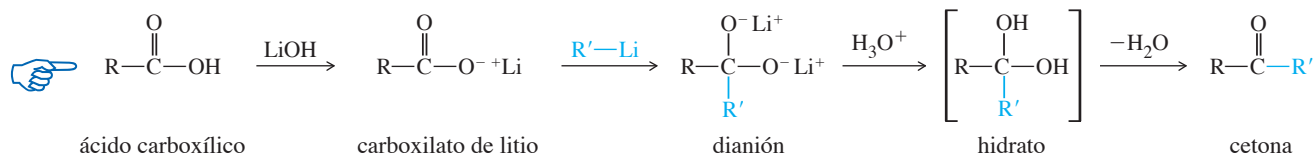
Muestre cómo podría usar el método del ditiano para preparar las cetonas y aldehídos siguientes:

- (a) 3-fenilpropanal (b) 1-ciclohexil-4-fenilbutan-2-ona
(c) dibencilcetona (d) 4-fenilhexan-2-ona

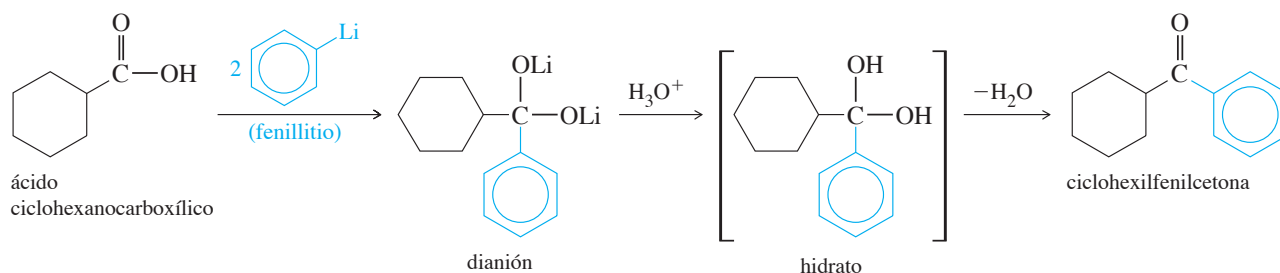
Los reactivos de organolitio pueden ser usados para sintetizar cetonas a partir de ácidos carboxílicos. Los organolitios son tan reactivos hacia el grupo carbonilo que atacan a las sales de litio de los aniones carboxilato para formar dianiones. La protonación del dianión forma el hidrato de una cetona, la cual pierde agua de manera rápida para producir la cetona (vea la sección 18-14).

18-9

Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos

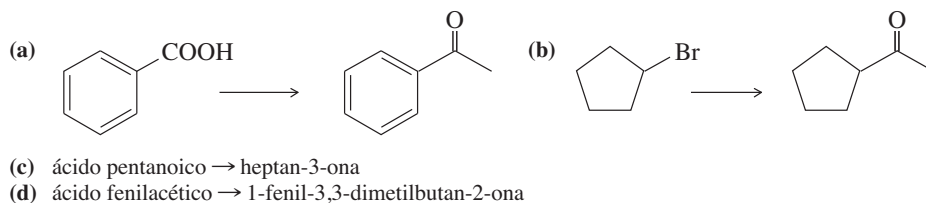


Si el reactivo de organolitio no es costoso, podemos simplemente adicionar dos equivalentes al ácido carboxílico. El primer equivalente genera la sal carboxilato y el segundo ataca al grupo carbonilo. La protonación subsecuente forma la cetona.



PROBLEMA 18-8

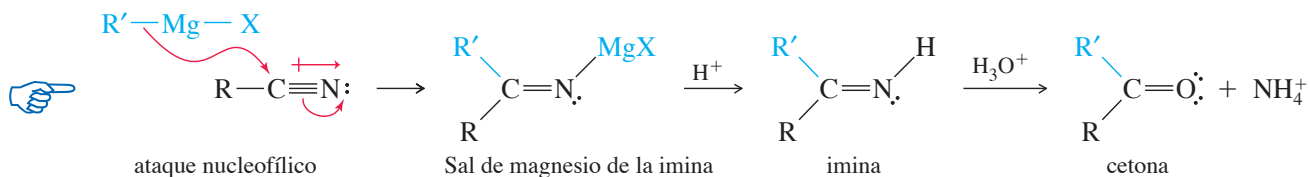
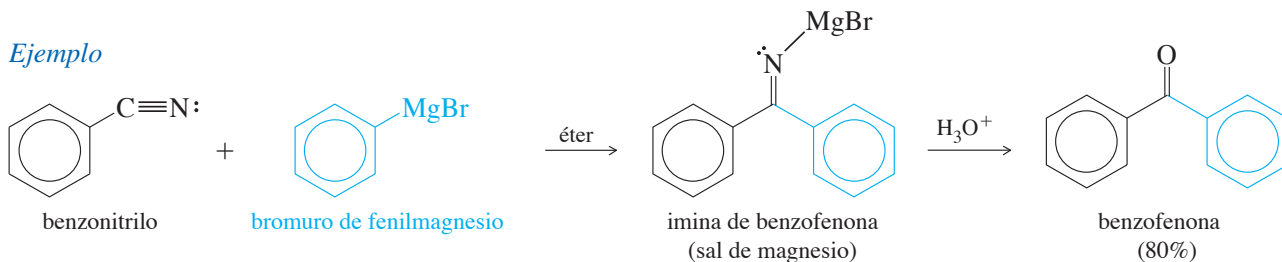
Muestre cómo podría realizar la siguiente conversión sintética adicionando un reactivo de organolitio a un ácido.

**18-10**

Síntesis de cetonas a partir de nitrilos

Los nitrilos también los podemos usar como materias primas para la síntesis de cetonas. En el capítulo 21 explicamos que los nitrilos son compuestos que contienen el grupo funcional ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$). Debido a que el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, el enlace triple $-\text{C}\equiv\text{N}$ se polariza como el enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo carbonilo. Los nucleófilos pueden adicionarse al enlace triple del $-\text{C}\equiv\text{N}$ atacando al átomo de carbono electrofílico.

Un reactivo de Grignard o de organolitio ataca a un nitrilo para formar la sal de magnesio de una imina. La hidrólisis ácida de la imina conduce a la cetona. El mecanismo de esta hidrólisis ácida es inverso de la formación de iminas catalizada por ácido, explicado en la sección 18-16. Observe que la cetona se forma durante la hidrólisis *después* de que se ha destruido cualquier exceso del reactivo de Grignard, de este modo la cetona no es atacada.

*Ejemplo***PROBLEMA 18-9**

Prediga los productos de las reacciones siguientes:

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$, después H_3O^+
(b) bromuro de bencilo + cianuro de sodio
(c) producto de (b) + bromuro de ciclopentilmagnesio, después hidrólisis ácida

PROBLEMA 18-10

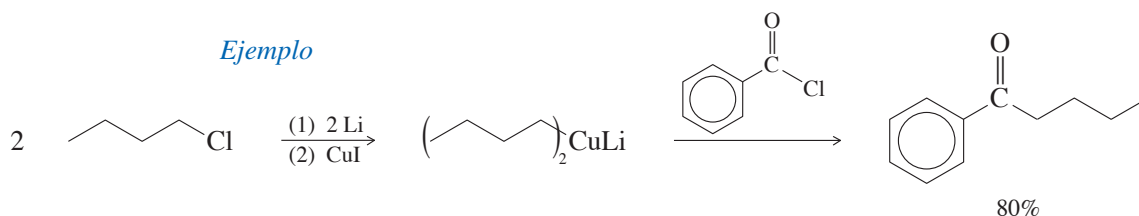
Muestre cómo las transformaciones siguientes pueden llevarse a cabo con un buen rendimiento. Puede usar cualquier reactivo adicional que sea necesario.

- (a) bromobenceno $\rightarrow$ propiofenona
(b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN} \rightarrow$ heptan-3-ona
(c) ácido benzoico $\rightarrow$ ciclopentilfenilcetona

El dialquiltrato de litio se forma por la reacción de dos equivalentes del reactivo de organo-litio correspondiente (sección 10-8B) con yoduro de cobre (I).

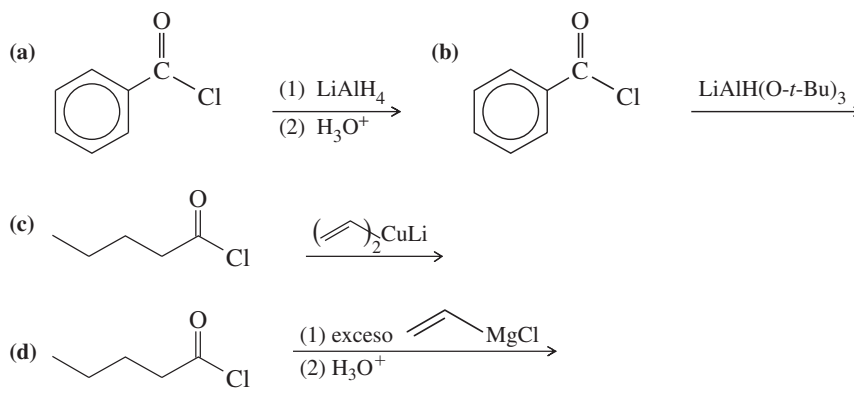


Ejemplo



PROBLEMA 18-11

Prediga los productos de las reacciones siguientes:

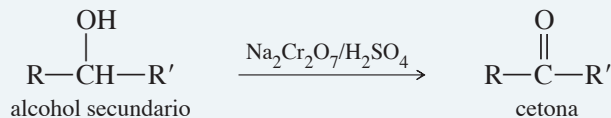


RESUMEN

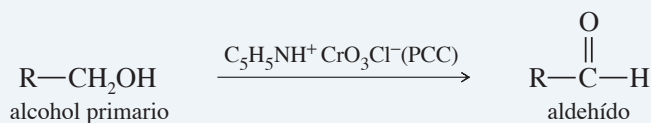
Síntesis de cetonas y aldehídos

1. Oxidación de alcoholes (sección 11-2)

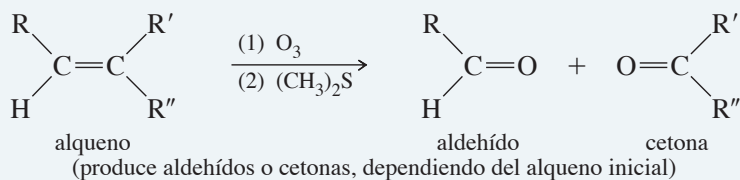
a. Alcoholes secundarios $\rightarrow$ cetonas



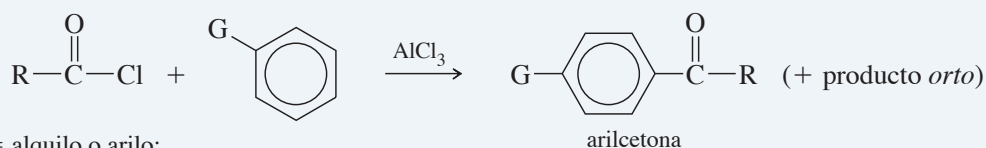
b. Alcoholes primarios $\rightarrow$ aldehídos



2. Ozonólisis de alquenos (sección 8-15B)



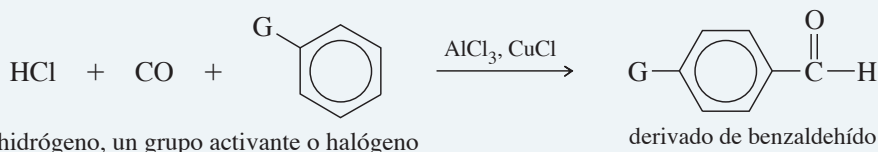
3. Acilación de Friedel-Crafts (sección 17-11)



R = alquilo o arilo:

G = hidrógeno, un grupo activante o halógeno

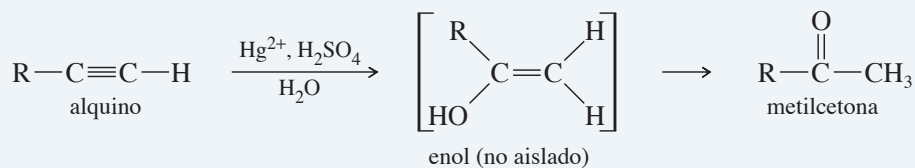
Formilación de Gatterman-Koch (sección 17-11C)



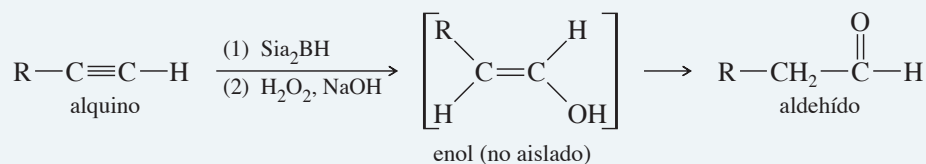
G = hidrógeno, un grupo activante o halógeno

4. Hidratación de alquinos (sección 9-9F)

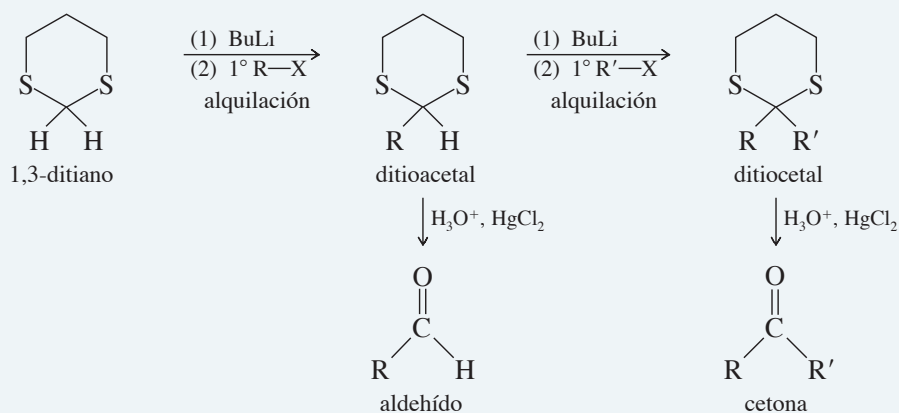
a. Catalizada por ácido y sales de mercurio (II) (orientación Markovnikov)



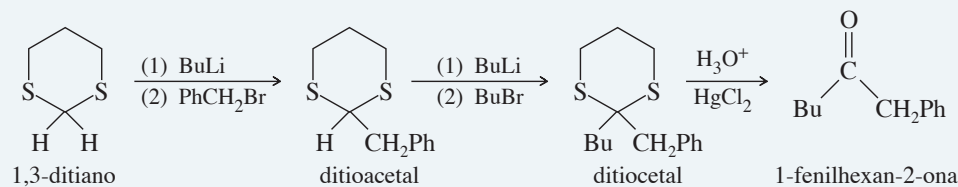
b. Hidroboración-oxidación (orientación anti-Markovnikov)



5. Alquilación de 1,3-ditianos (sección 18-8)

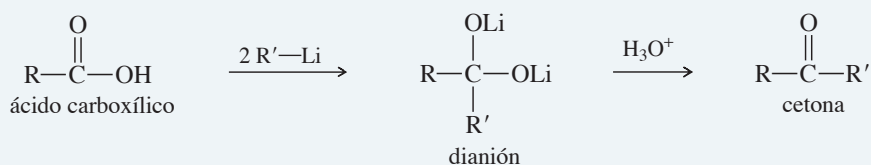


Ejemplo

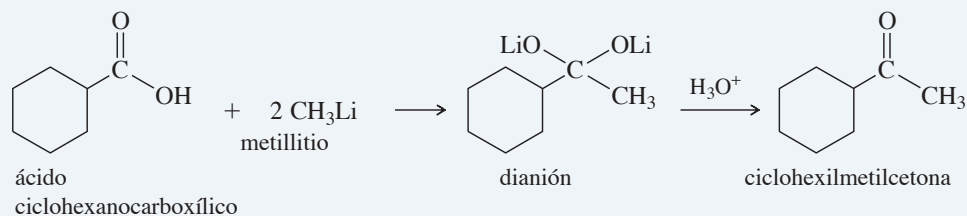


(Continúa)

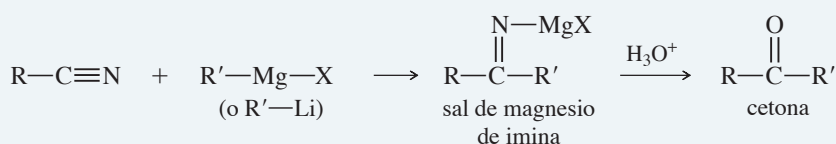
6. Síntesis de cetonas usando reactivos de organolitio con ácidos carboxílicos (sección 18-9)



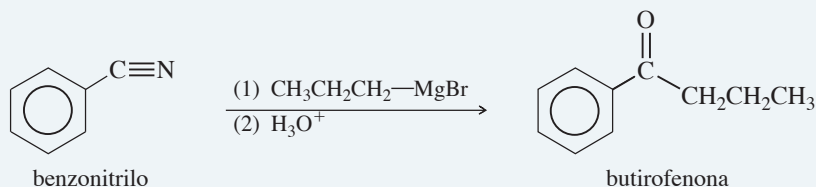
Ejemplo



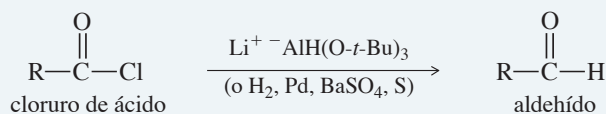
7. Síntesis de cetonas a partir de nitrilos (sección 18-10)



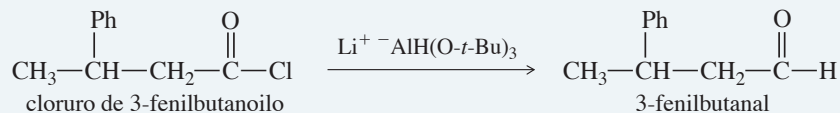
Ejemplo



8. Síntesis de aldehídos por reducción de cloruros de ácido (sección 18-11)



Ejemplo



9. Síntesis de cetonas a partir de cloruros de ácido (sección 18-11)



Ejemplo

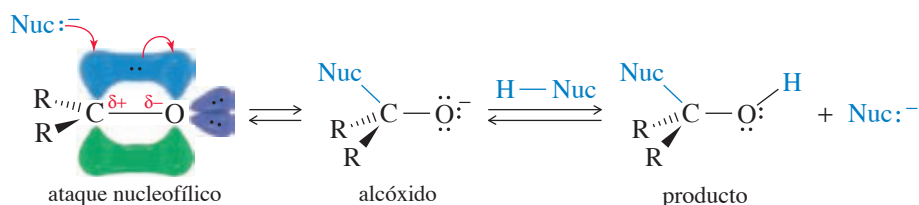


18-12

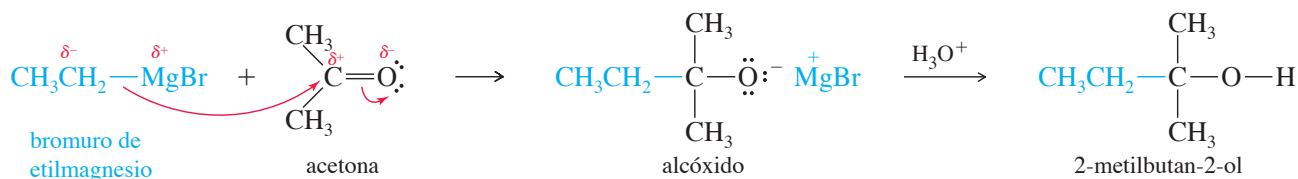
Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica

Las cetonas y aldehídos experimentan muchas reacciones para producir una amplia variedad de derivados útiles. Su reacción más común es la **adición nucleofílica**, la adición de un nucleófilo y un protón al enlace doble $C=O$. La reactividad del grupo carbonilo surge de la electronegatividad del átomo de oxígeno y la polarización resultante del enlace doble carbono-oxígeno. El átomo de carbono del grupo carbonilo electrofílico con hibridación sp^2 y plano, está relativamente no impedido y abierto para ser atacado por cualquier lado del enlace doble.

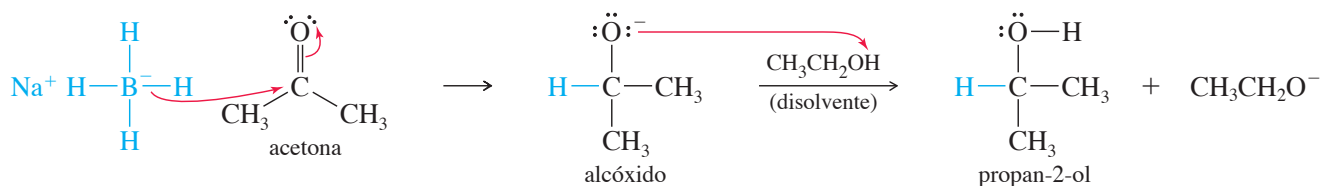
Cuando un nucleófilo ataca al grupo carbonilo, el átomo de carbono cambia la hibridación de sp^2 a sp^3 . Los electrones del enlace π son desplazados hacia el átomo de oxígeno para formar un anión alcóxido, el cual se protona para generar el producto de adición nucleofílica.



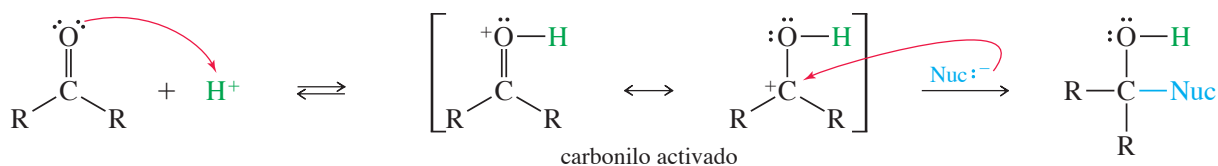
Hemos visto al menos dos ejemplos de adición nucleofílica a cetonas y aldehídos. Un reactivo de Grignard (un nucleófilo fuerte análogo a un carbanión, R^-) ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo electrofílico para producir un intermediario alcóxido. La protonación subsiguiente produce un alcohol.



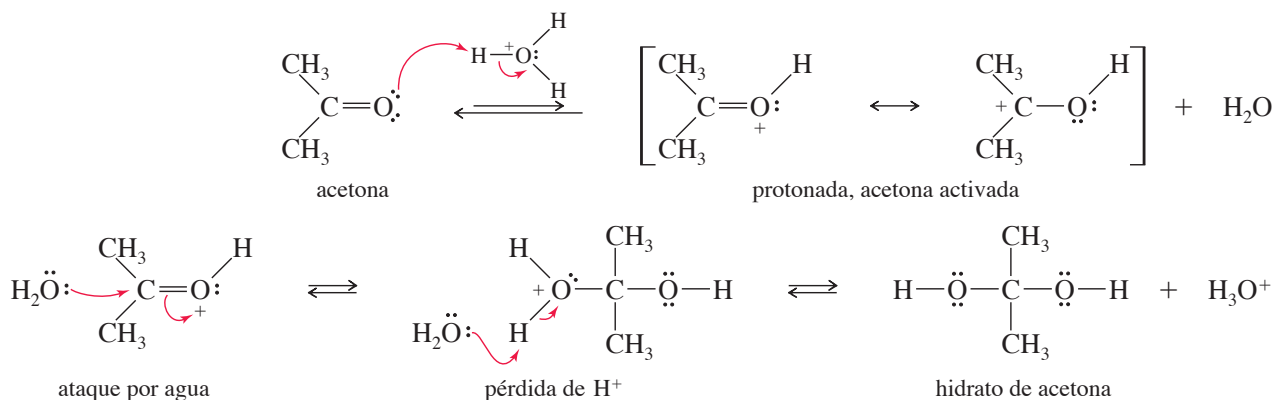
La reducción por hidruros de una cetona o aldehído es otro ejemplo de adición nucleofílica, con el ion hidruro (H^-) actuando como el nucleófilo. El ataque por hidruro produce un alcóxido que se protona para formar un alcohol.



Los nucleófilos débiles, como el agua y los alcoholes, pueden adicionarse a los grupos carbonilo activados en condiciones ácidas. Un grupo carbonilo es una base débil, y puede protonarse en una disolución ácida. Un grupo carbonilo que es protonado (o unido a algún otro electrófilo) es un reactivo electrofílico muy fuerte, lo que favorece que sea atacado por un nucleófilo débil.



La siguiente reacción es la adición nucleofílica catalizada por ácido de agua a través del grupo carbonilo de la acetona. Esta hidratación de una cetona o aldehído la explicamos en la sección 18-14.

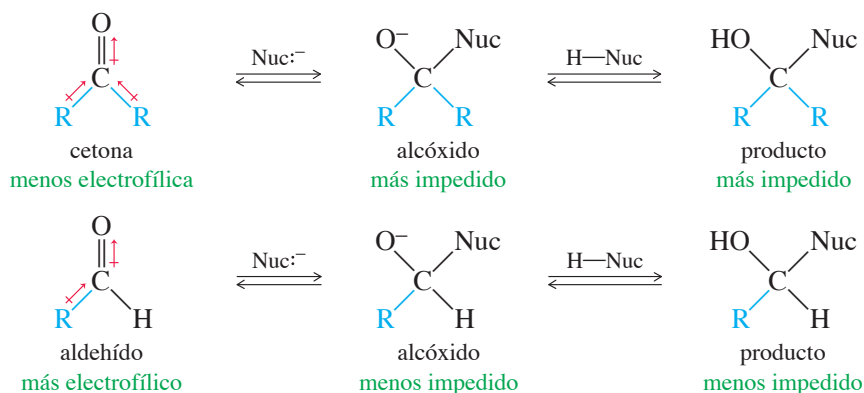


En efecto, la adición catalizada por base a un grupo carbonilo resulta del ataque nucleofílico de un nucleófilo fuerte seguida por la protonación. La adición catalizada por ácido inicia con una protonación, seguida por el ataque de un nucleófilo más débil. Muchas adiciones son reversibles, con la posición del equilibrio según las estabildades relativas de los reactivos y productos.

En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas hacia las adiciones nucleofílicas. Por lo general reaccionan con más rapidez que las cetonas y la posición del equilibrio se encuentra más desplazada hacia los productos que con las cetonas. La reactividad aumentada de los aldehídos se debe a un efecto electrónico y a un efecto estérico. Observe que un aldehído sólo tiene un grupo alquilo donador de densidad electrónica, haciendo que el grupo carbonilo del aldehído sea ligeramente más electrofílico y pobre en densidad electrónica (el *efecto electrónico*). Además, un aldehído sólo tiene un grupo alquilo voluminoso (comparado con dos en una cetona), dejando al grupo carbonilo más expuesto hacia el ataque nucleofílico. Si se tiene sobre todo un nucleófilo voluminoso, el producto de ataque en el aldehído está menos impedido que el producto de la cetona (el *efecto estérico*).

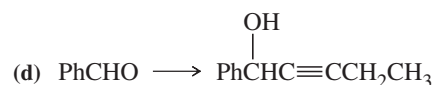
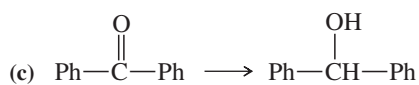
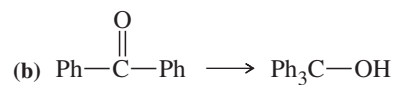
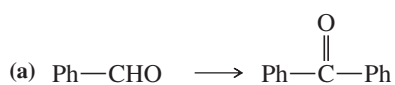
Consejo para resolver problemas

Por favor familiarícese con estos mecanismos sencillos. Verán muchos ejemplos en las siguientes páginas. Además, la mayoría de los mecanismos multipasos importantes de este capítulo son combinaciones de estos pasos sencillos.



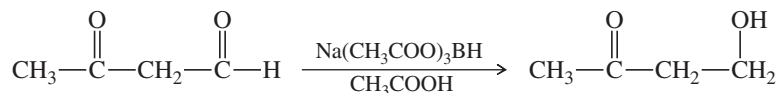
PROBLEMA 18-12

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes conversiones sintéticas. Si es necesario, puede usar cualquier reactivo y disolvente adicionales.



PROBLEMA 18-13

El triacetoxiborohidruro de sodio $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, es un agente reductor moderado que reduce aldehídos con mayor rapidez que las cetonas. Puede usarse para reducir aldehídos en la presencia de cetonas, como en la siguiente reacción.

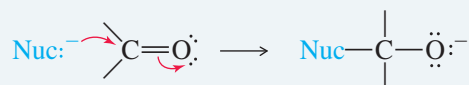


- (a) Dibuje una estructura de Lewis completa para el triacetoxiborohidruro de sodio.
 (b) Proponga un mecanismo para la reducción de un aldehído por triacetoxiborohidruro de sodio.

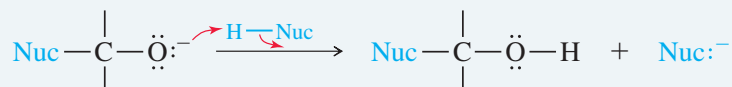
El siguiente recuadro resume los mecanismos catalizados por ácidos y bases para la adición nucleofílica, junto con sus reacciones inversas.

MECANISMOS CLAVE 18-1 Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo**Condiciones básicas (nucleófilo fuerte)**

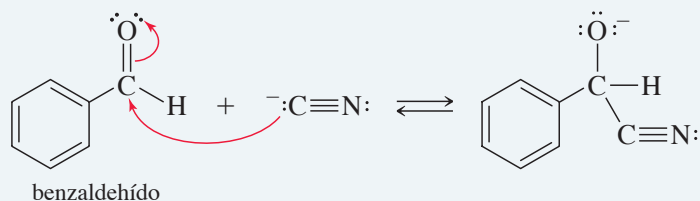
Paso 1: Se adiciona un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un alcóxido.



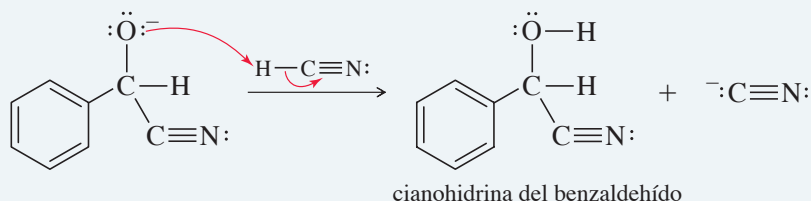
Paso 2: Un ácido débil protona el alcóxido para formar el producto de adición.

**EJEMPLO: Formación de una cianohidrina (explicada en la sección 18-15).**

Paso 1: Se adiciona un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un alcóxido.

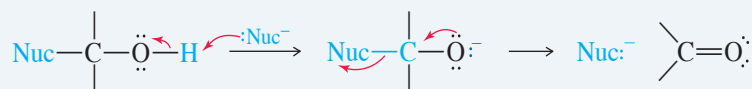


Paso 2: Un ácido débil protona el alcóxido para formar el producto de adición.



Reacción inversa: Desprotonación seguida por la pérdida del nucleófilo.

Reacción inversa:

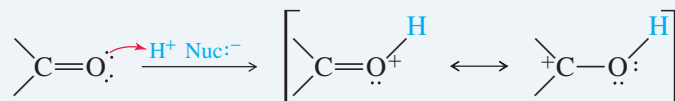


PROBLEMA: La formación de la cianohidrina del benzaldehído mostrada en el ejemplo anterior es reversible. Dibuje un mecanismo para la reacción inversa.

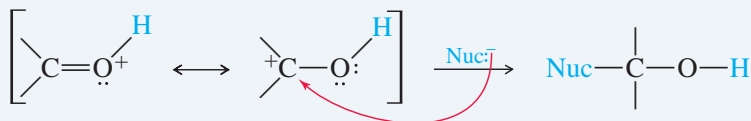
(Continúa)

Condiciones ácidas (nucleófilo débil, carbonilo activado)

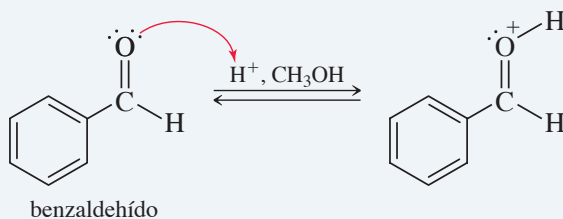
Paso 1: La protonación activa el grupo carbonilo hacia el ataque nucleofílico.



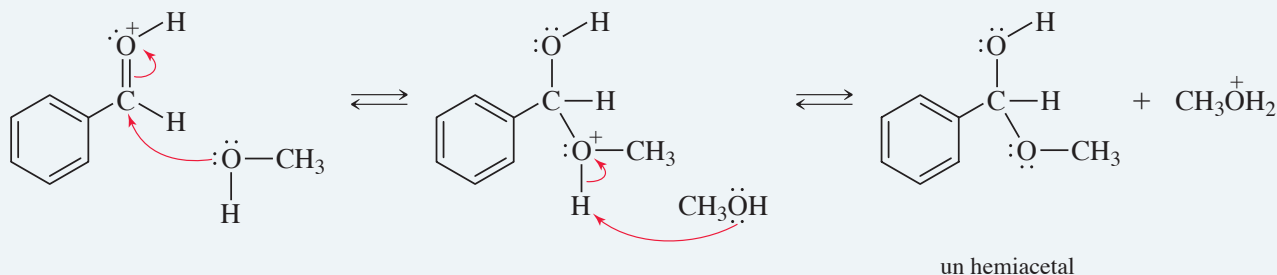
Paso 2: Adición de un nucleófilo débil al grupo carbonilo activado (protonado).

**EJEMPLO: Formación de un hemiacetal (explicada en la sección 18-18).**

Paso 1: La protonación activa el grupo carbonilo hacia el ataque nucleofílico.

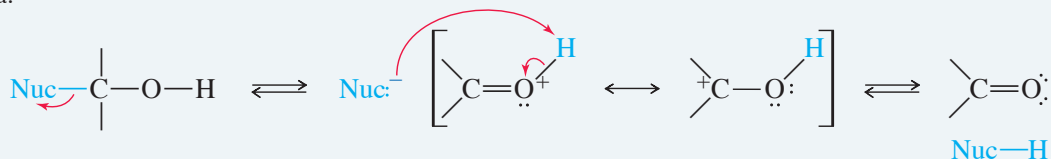


Paso 2: Adición de un nucleófilo débil al grupo carbonilo activado (protonado). La desprotonación del producto forma el hemiacetal.



Reacción inversa: Pérdida del nucleófilo débil, seguida por desprotonación.

Reacción inversa:

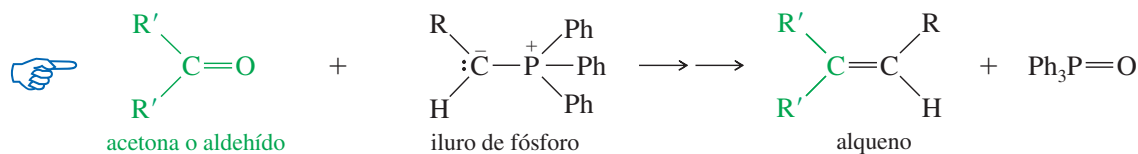


PROBLEMA: La formación del hemiacetal usada en el ejemplo es reversible. Dibuje un mecanismo para la reacción inversa.

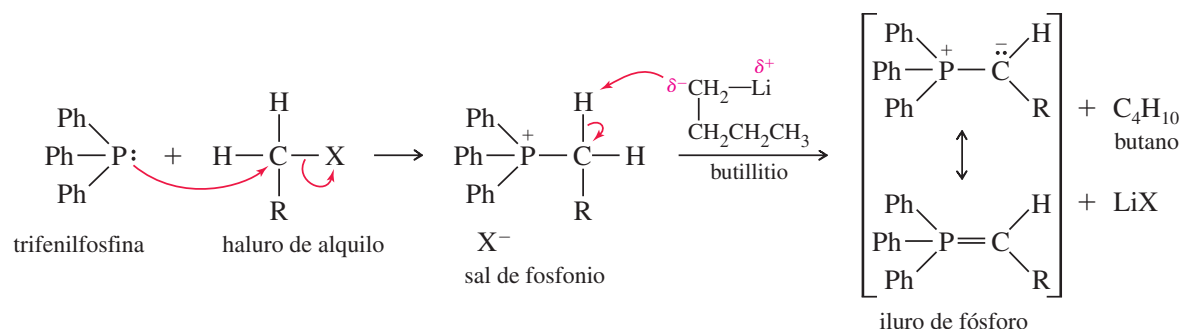
18-13**Reacción de Wittig**

Hemos visto grupos carbonilo que experimentan adición por una variedad de reactivos parecidos a los carbaniones, incluyendo los reactivos de Grignard, los reactivos de organolitio y los iones acetiluro. En 1954, Georg Wittig descubrió una manera de adicionar un carbanión estabilizado por fósforo a una cetona o aldehído. Sin embargo, el producto no es un alcohol, debido a que el intermediario experimenta eliminación a un alqueno. En efecto, la **reacción de Wittig** convierte el grupo carbonilo de una cetona o un aldehído en un nuevo enlace doble C=C donde antes no existía ningún enlace. Esta reacción resultó tan útil que Wittig recibió el Premio Nobel en Química en 1979 por este descubrimiento.

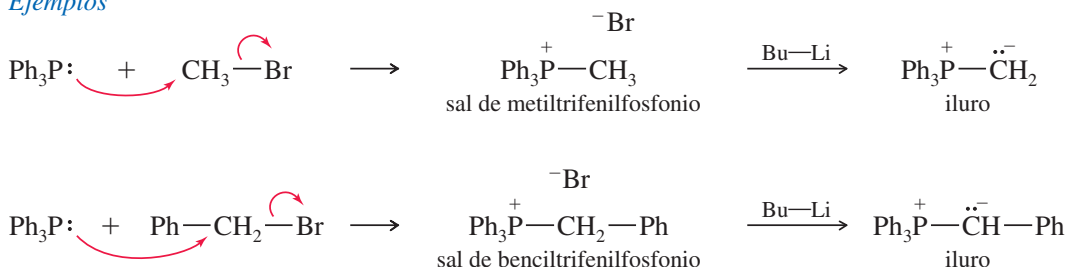
La reacción Wittig



El carbanión estabilizado por fósforo es un **iluro** —una molécula que no posee una carga global, pero tiene un átomo de carbono con carga negativa unido a un heteroátomo con carga positiva. El iluro de fósforo se prepara a partir de trifenilfosfina y haluros de alquilo en un proceso de dos pasos. El primer paso es un ataque nucleofílico por la trifenilfosfina a un haluro de alquilo (por lo general primario) no impedido. El producto es una sal de alquiltrifenilfosfonio. La sal de fosfonio se trata con una base fuerte (por lo general butilitio) para abstraer un protón del átomo de carbono unido al fósforo.



Ejemplos



El iluro de fósforo tiene dos formas resonantes: una con un enlace doble entre el carbono y el fósforo, y la otra con cargas en el carbono y el fósforo. La forma resonante con el enlace doble requiere diez electrones en la capa de valencia del fósforo, usando una orbital *d*. El enlace π entre el carbono y el fósforo es débil y la estructura con carga es la de mayor contribución. El átomo de carbono tiene en realidad una carga negativa parcial, balanceada por una carga positiva en el fósforo correspondiente.

PROBLEMA 18-14

La trimetilfosfina es un nucleófilo más fuerte que la trifenilfosfina, pero rara vez se usa para preparar iluros. ¿Por qué la trimetilfosfina es inadecuada para preparar la mayoría de los iluros de fósforo?

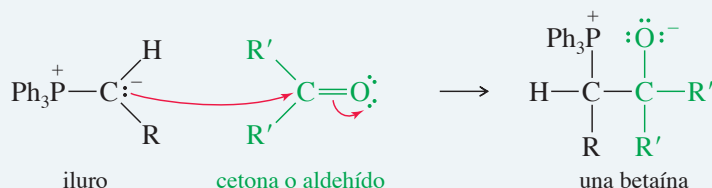
Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro es fuertemente nucleofílico. Ataca a un grupo carbonilo para producir un intermediario con carga separada llamado *betaína*. Una betaína es un compuesto inusual debido a que contiene un oxígeno con carga negativa y un fósforo con carga positiva en átomos de carbono adyacentes. El fósforo y el oxígeno forman enlaces fuertes y la atracción de cargas opuestas estimula la formación rápida de un

anillo de *oxafosfetano* de cuatro miembros. (En algunos casos, el oxafosfetano puede formarse de manera directa por una cicloadición, en lugar del mecanismo por medio de una betaína).

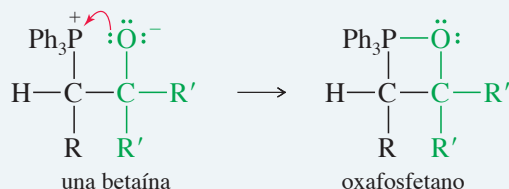
El anillo de cuatro miembros con rapidez colapsa para producir el alqueno y el óxido de trifenilfosfina. El óxido de trifenilfosfina es muy estable y la conversión de la trifenilfosfina al óxido de trifenilfosfina proporciona la fuerza motriz para que la reacción de Wittig proceda fácilmente.

MECANISMO 18-2 Reacción Wittig

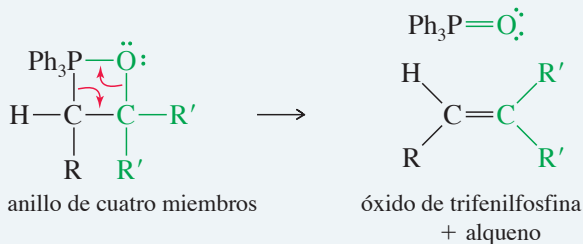
Paso 1: El iluro ataca el carbonilo para formar una betaína.



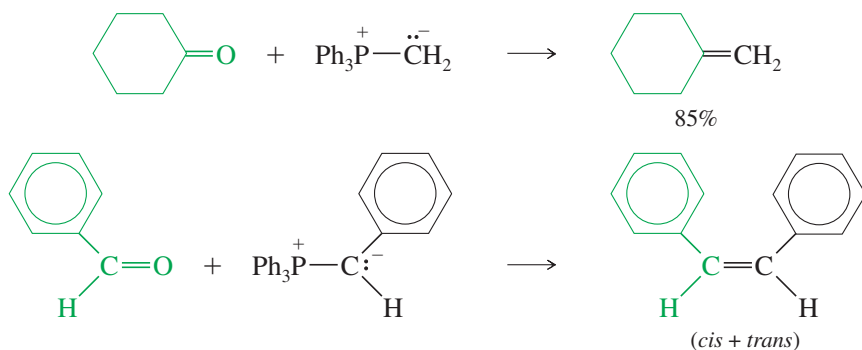
Paso 2: La betaína se cierra a un anillo de oxafosfetano con cuatro miembros (primer enlace P—O formado).



Paso 3: El anillo colapsa a los productos (segundo enlace P—O formado).



Los ejemplos siguientes muestran la formación de enlaces dobles carbono-carbono usando la reacción de Wittig. Las mezclas de isómeros *cis* y *trans* con frecuencia resultan cuando es posible la isomería geométrica.



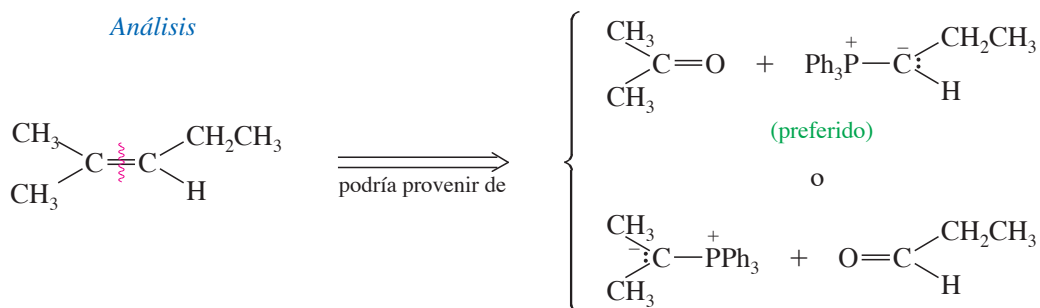
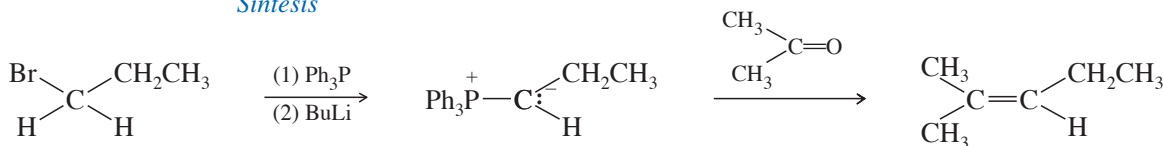
PROBLEMA 18-15

Como otros nucleófilos fuertes, la trifenilfosfina ataca y abre epóxidos. El producto inicial (una betaína) se cicliza con rapidez a un oxafosfetano que colapsa a un alqueno y óxido de trifenilfosfina.

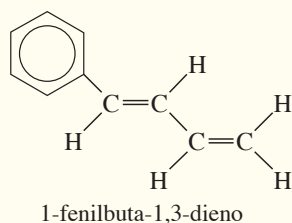
- (a) Muestre cada paso en la reacción del *trans*-2,3-epoxibutano con trifenilfosfina para producir but-2-eno. ¿Cuál es la estereoquímica del enlace doble en el producto?
- (b) Muestre cómo podría usarse esta secuencia para convertir *cis*-cicloocteno a *trans*-cicloocteno.

Planeación de una síntesis de Wittig La reacción de Wittig es una herramienta de síntesis valiosa que convierte un grupo carbonilo a un enlace doble carbono-carbono. Una gran variedad de alquenos puede sintetizarse por la reacción de Wittig. Para determinar los reactivos necesarios, divida mentalmente la molécula a sintetizar en el enlace doble y decida cuál de los dos componentes podría provenir del compuesto carbonílico, y cual podría provenir del iluro.

En general, el iluro podría provenir de un haluro de alquilo no impedido. La trifenilfosfina es un reactivo voluminoso que reacciona mejor con haluros primarios y haluros de metilo no impedidos. En ocasiones reacciona con haluros secundarios no impedidos, pero estas reacciones son lentas y con frecuencia producen rendimientos bajos. El ejemplo siguiente y el problema resuelto muestran la planeación de algunas síntesis de Wittig.

Análisis*Síntesis***PROBLEMA RESUELTO 18-2**

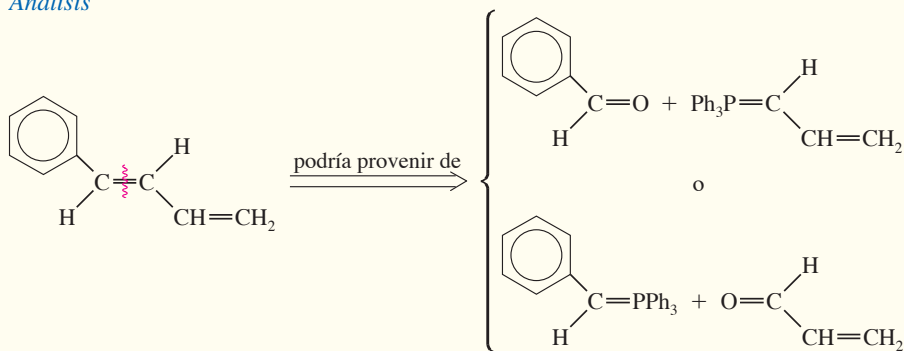
Muestre cómo podría usar una reacción de Wittig para sintetizar el 1-fenilbuta-1,3-dieno

**SOLUCIÓN**

Esta molécula tiene dos enlaces dobles que pueden formarse por las reacciones de Wittig. El enlace doble central podría formarse en cualquiera de las dos maneras. Estas síntesis probablemente funcionarían y producirían una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

(Continúa)

Análisis



Podríamos completar esta solución dibujando la síntesis indicada por este análisis (problema 18-16).

Consejo para resolver problemas

Planee una síntesis de Wittig de tal manera que el extremo menos impedido del enlace doble provenga del iluro. Recuerde que el iluro se prepara por el ataque S_N2 de la trifenilfosfina en un haluro de alquilo no impedido, seguido por una desprotonación.

PROBLEMA 18-16

- Desarrolle la síntesis indicada en el problema resuelto 18-2, iniciando con aldehídos y haluros de alquilo.
- Las dos formas de sintetizar el 1-fenilbuta-1,3-dieno forman el enlace doble central. Muestre cómo sintetizaría esta molécula deseada formando el enlace doble terminal.

PROBLEMA 18-17

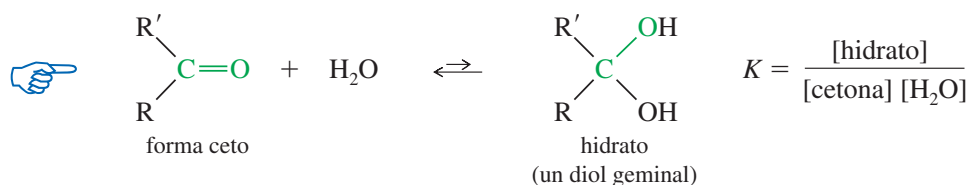
Muestre cómo pueden usarse las reacciones de Wittig para sintetizar los compuestos siguientes. En cada caso, inicie con un haluro de alquilo y una cetona o un aldehído.

- $\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
- $\text{Ph}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$
- $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$
-

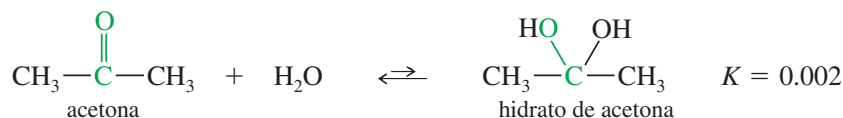
18-14

Hidratación de cetonas y aldehídos

En una disolución acuosa, una cetona o un aldehído está en equilibrio con su **hidrato**, un diol geminal. Con la mayoría de las cetonas, el equilibrio favorece la forma ceto del grupo carbonilo no hidratado.



Ejemplo



La hidratación ocurre a través del mecanismo de adición nucleofílica mostrado en el mecanismo 18-3, con agua (en ácido) o ion hidróxido (en base) actuando como el nucleófilo.

Los aldehídos forman hidratos estables con más probabilidad que las cetonas. El grupo carbonilo electrofílico de una cetona es estabilizado por sus dos grupos alquilo donadores de densidad electrónica, pero un carbonilo del aldehído tiene sólo un grupo alquilo estabilizante. La carga positiva parcial del aldehído no está bien estabilizada. Los aldehídos son más electro-

MECANISMO 18-3 Hidratación de cetonas y aldehídos

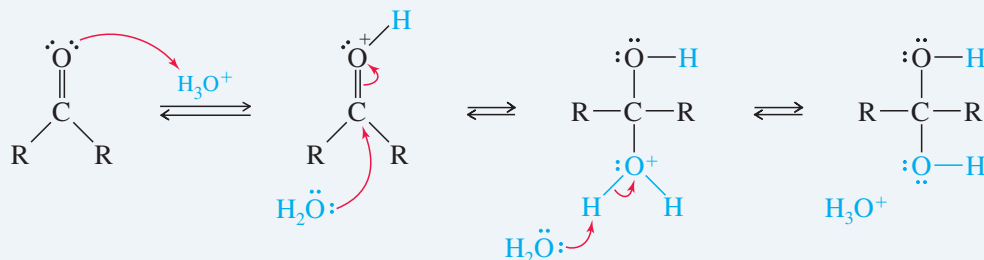
En ácido

La hidratación catalizada por ácido es una adición típica al grupo carbonilo catalizada por ácido. La protonación, seguida por la adición de agua, forma un producto protonado. La desprotonación produce el hidrato.

Paso 1: Protonación.

Paso 2: Adición de agua.

Paso 3: Desprotonación.

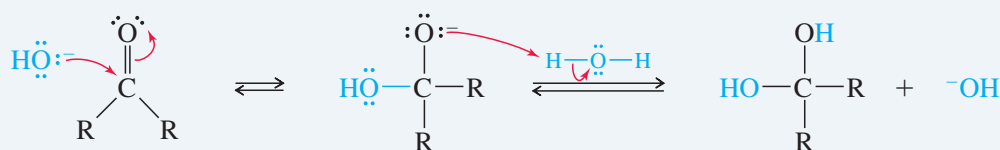


En base

La hidratación catalizada por base es un ejemplo perfecto de una adición al grupo carbonilo catalizada por base. Se adiciona un nucleófilo fuerte, después la protonación produce el hidrato.

Paso 1: Adición de hidróxido.

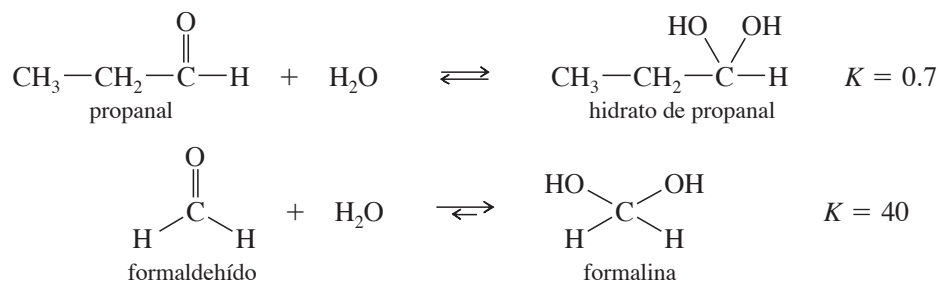
Paso 2: Protonación.



fílicos y menos estables que las cetonas. El formaldehído, sin grupos donadores de electrones, es aún menos estable que otros aldehídos.



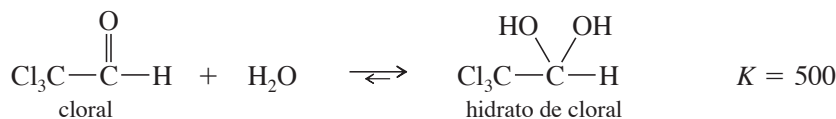
Estos efectos de estabilidad son aparentes en las constantes de equilibrio para la hidratación de cetonas y aldehídos. Las cetonas tienen valores de K_{eq} de alrededor de 10^{-4} a 10^{-2} . Para la mayoría de los aldehídos, la constante de equilibrio para la hidratación es cercana a 1. El formaldehído sin grupos alquilo unidos al carbono del grupo carbonilo, tienen una constante de equilibrio de hidratación de alrededor de 40. Los sustituyentes electroattractores fuertes en el grupo alquilo de una cetona o aldehído también desestabilizan el grupo carbonilo y favorecen el hidrato. El cloral (tricloroacetaldehído) tiene un grupo triclorometilo electroattractor que favorece al hidrato. El cloral forma un hidrato estable y cristalino que se volvió famoso en las películas como “gotas noqueadoras” o un Mickey Finn (bebida con narcótico).



Consejo para resolver problemas

En condiciones básicas, un nucleófilo fuerte por lo general se adiciona de manera directa al grupo carbonilo. En condiciones ácidas, los nucleófilos fuertes raramente están presentes. Por lo general, un ácido (o ácido de Lewis) protona el carbonilo para activarlo hacia el ataque mediante un nucleófilo débil.

El cuerpo reduce de manera rápida el cloral (tricloroacetaldehído) a tri-cloroetanol, el cual es responsable del efecto del sueño inducido por los fármacos.



Consejo para resolver problemas

No le sorprenda ver algún estiramiento O—H, del hidrato, en los espectros IR de muchos aldehídos.

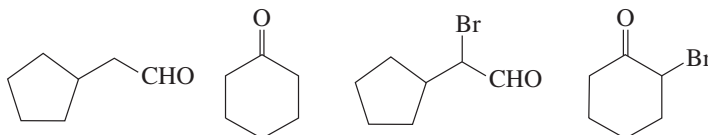
PROBLEMA 18-18

Proponga mecanismos para

- La hidratación catalizada por ácido del cloral para formar el hidrato de cloral.
- La hidratación catalizada por base de la acetona para formar el hidrato de acetona.

PROBLEMA 18-19

Clasifique los compuestos siguientes en orden creciente de la cantidad de hidrato presente en el equilibrio.



18-15

Formación de cianohidrinas

El cianuro de hidrógeno ($\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$) es soluble en agua, tóxico que ebulle a 26 °C. Debido a su acidez moderada, al HCN (ac) en ocasiones se le llama ácido cianhídrico.



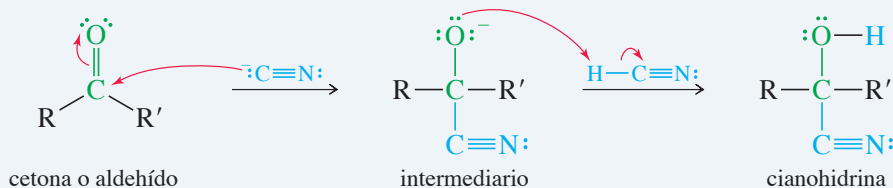
La base conjugada del cianuro de hidrógeno es el ion cianuro ($\text{:C}\equiv\text{N:}^-$). El ion cianuro es una base y un nucleófilo fuerte. Ataca a las cetonas y aldehídos para formar productos de adición llamados **cianohidrinas**. El mecanismo es una adición nucleofílica catalizada por base, mostrada en el mecanismo 18-4. El ion cianuro ataca al grupo carbonilo, formando un ion alcóxido que se protona para producir la cianohidrina.

MECANISMO 18-4 Formación de cianohidrinas

La formación de cianohidrinas es un ejemplo perfecto de una adición al grupo carbonilo catalizada por base. El nucleófilo fuerte se adiciona en el primer paso para formar un alcóxido. La protonación produce la cianohidrina.

Paso 1: Adición de cianuro al grupo carbonilo.

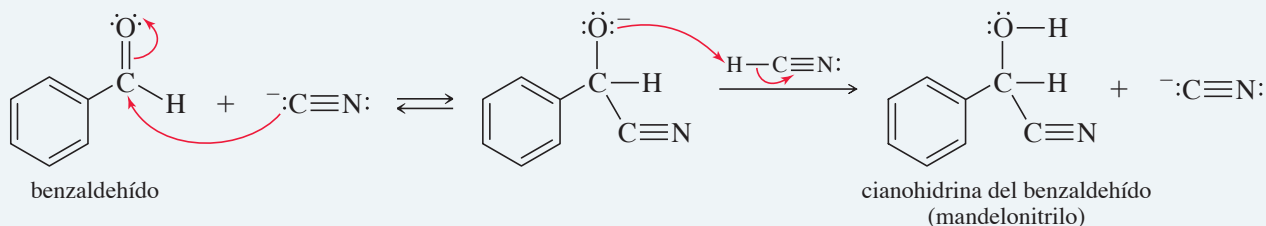
Paso 2: La protonación produce la cianohidrina.



EJEMPLO: Formación de cianodrina del benzaldehído

Paso 1: Adición de cianuro al grupo carbonilo.

Paso 2: La protonación produce la cianohidrina.

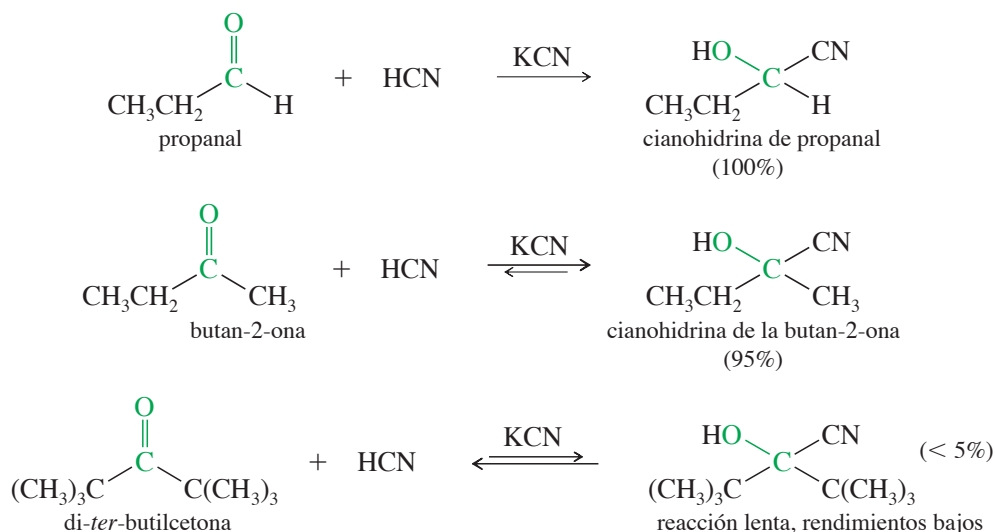


Las cianohidrinas pueden formarse usando HCN líquido con una cantidad catalítica de cianuro de sodio o de potasio. Sin embargo, el HCN es altamente tóxico y volátil, y por tanto peligroso para manejarlo. Muchos procedimientos usan un equivalente completo de cianuro de sodio o de potasio (en vez de HCN), disuelto en algún disolvente donador de protones distinto.

La formación de cianohidrinas es reversible y la constante de equilibrio puede o no favorecer la cianohidrina. Estas constantes de equilibrio siguen la tendencia de reactividad general de las cetonas y aldehídos.



El formaldehído reacciona con rapidez y de manera cuantitativa con el HCN. La mayoría de los otros aldehídos tienen constantes de equilibrio que favorecen la formación de cianohidrinas. Las reacciones de HCN con cetonas tienen constantes de equilibrio que pueden favorecer la formación de cetonas o de cianohidrinas, dependiendo de la estructura. Las cetonas que están impedidas por grupos alquilo grandes reaccionan con lentitud con el HCN y producen rendimientos bajos de cianohidrinas.

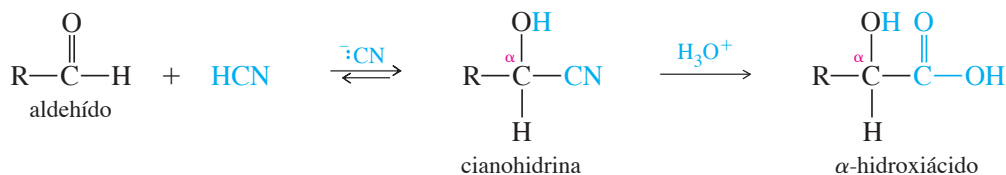


La poca reactividad con cetonas voluminosas se debe en gran medida a los efectos estéricos. La formación de cianohidrinas involucra la rehibridación del carbono del grupo carbonilo de sp^2 a sp^3 , reduciendo el ángulo entre los grupos alquilo de 120° a casi 109.5° , aumentando su impedimento estérico.

PROBLEMA 18-20

Proponga un mecanismo para cada síntesis de cianohidrinas mostradas anteriormente.

A los compuestos orgánicos que contienen el grupo ciano ($\text{—C}\equiv\text{N}$) se les llaman **nitrilos**. Una cianohidrina es por tanto un α -hidroxinitrilo. Los nitrilos se hidrolizan a ácidos carboxílicos en condiciones ácidas (explicado en la sección 21-7D), por tanto las cianohidrinas se hidrolizan a los α -hidroxiácidos. Éste es el método más conveniente para preparar muchos α -hidroxiácidos.



PROBLEMA 18-21

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis.

- acetofenona $\rightarrow$ cianohidrina de la acetofenona
- ciclopentanocarbaldéhid $\rightarrow$ ácido 2-ciclopentil-2-hidroxiacético
- hexan-1-ol $\rightarrow$ ácido 2-hidroxiheptanoico



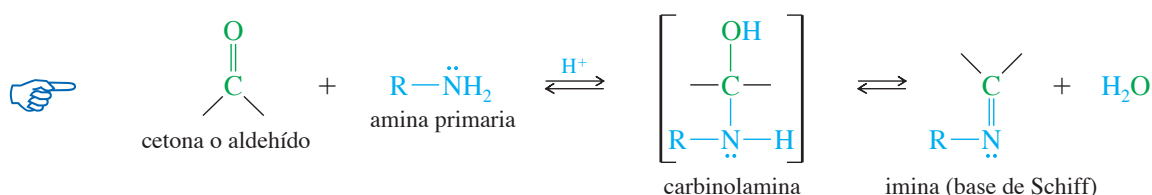
El milpiés *Apheloria corrugata* secreta una mezcla de HCN y benzaldehído para evitar que otros animales se lo coman. El milpiés almacena mandelonitrilo (cianohidrina del benzaldehído) en un reservorio. Cuando es atacado, descarga mandelonitrilo a través de una cámara de reacción que contiene enzimas que catalizan la conversión de la cianohidrina a benzaldehído y HCN.

18-16

Formación de iminas

En las condiciones apropiadas, el amoníaco o una amina primaria reaccionan con una cetona o un aldehído para formar una **imina**. Las iminas son análogos de nitrógeno de cetonas y aldehídos, con un enlace doble carbono-nitrógeno en lugar del grupo carbonilo. Las iminas se involucran por lo regular como intermediarios de síntesis, en biosíntesis y en síntesis industrial. Uno de los mejores métodos para preparar las aminas (en organismos vivos y en el laboratorio) requiere de la preparación de una imina, para posteriormente reducirla a la amina (sección 19-19).

Como las aminas, las iminas son básicas; una imina sustituida es también llamada una **base de Schiff**. La formación de iminas es un ejemplo de una larga clase de reacciones llamadas **condensaciones**, reacciones en las que dos (o más) compuestos orgánicos están unidos, con frecuencia con la pérdida de agua u otra molécula pequeña.



El mecanismo de formación de iminas (mecanismo clave 18-5) comienza con una adición nucleofílica catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo. El ataque por la amina, seguida por la desprotonación del átomo de nitrógeno, produce un intermediario inestable llamado **carbinolamina**.

Una carbinolamina se convierte a una imina por pérdida de agua y formando un enlace doble: deshidratación. Esta deshidratación sigue el mismo mecanismo que la deshidratación de un alcohol catalizada por ácido (sección 11-10). La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente y sale como agua. El catión resultante es estabilizado por formas de resonancia, incluyendo una con todos los octetos llenos y la carga positiva en el nitrógeno. La pérdida de un protón forma la imina.

MECANISMO CLAVE 18-5 Formación de iminas

Este mecanismo lo recordaremos con facilidad dividiéndolo en dos partes:¹

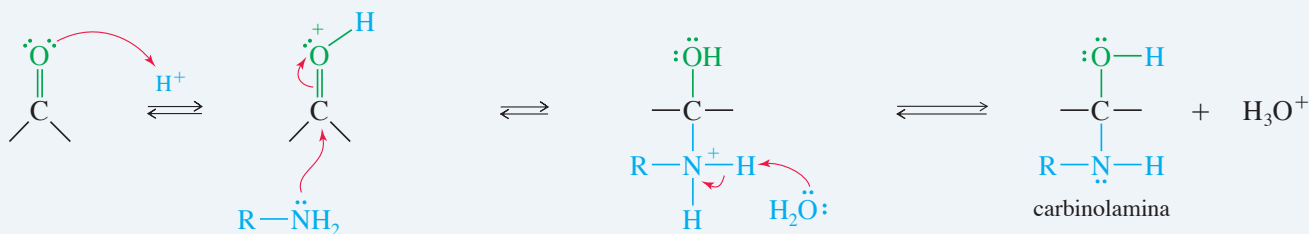
1. Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.
2. Deshidratación catalizada por ácido.

Primera parte: Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.

Paso 1: Protonación del carbonilo.

Paso 2: Adición de la amina.

Paso 3: Desprotonación.



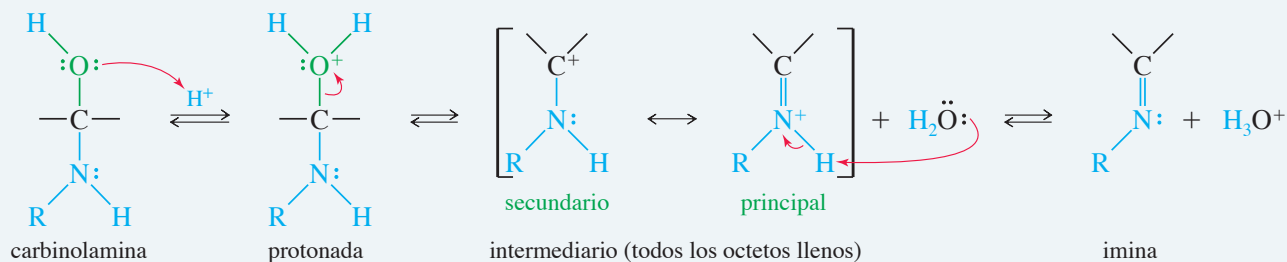
¹ Este mecanismo tiene lugar a un pH ligeramente ácido. La amina puede actuar como un nucleófilo fuerte, de manera que la primera mitad de este mecanismo (adición al grupo carbonilo) pueda dibujarse como catalizada por ácido o por base. La segunda mitad (deshidratación) es catalizada por ácido, así que el mecanismo entero se muestra aquí como catalizada por ácido para ser consistentes.

Segunda parte: Deshidratación catalizada por ácido.

Paso 4: Protonación del grupo —OH.

Paso 5: Pérdida de H₂O.

Paso 6: Desprotonación.



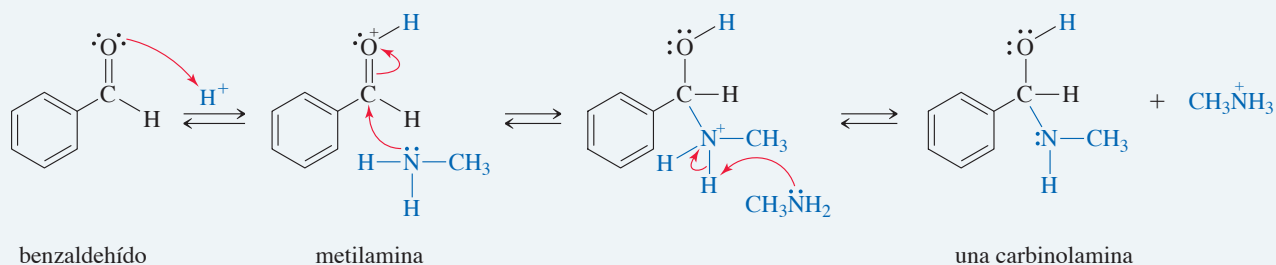
EJEMPLO: Formación de la metil imina del benzaldehído

Primera parte: Adición catalizada por ácido de la amina al grupo carbonilo.

Paso 1: Protonación del grupo carbonilo.

Paso 2: Adición de la amina.

Paso 3: Desprotonación a la carbinolamina.

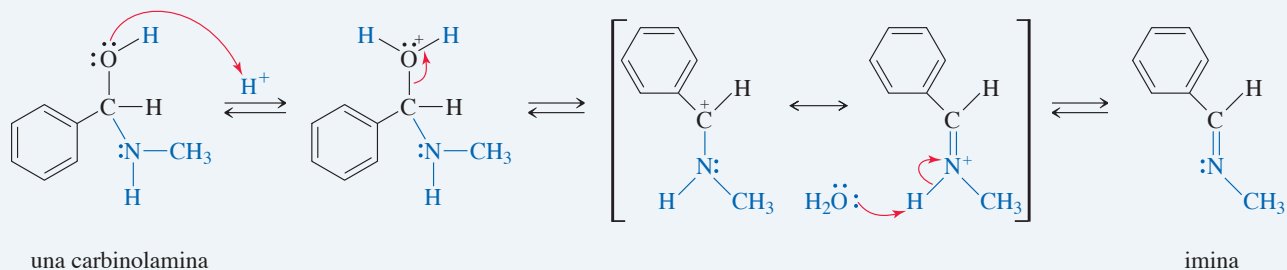


Segunda parte: Deshidratación catalizada por ácido.

Paso 4: Protonación del grupo —OH.

Paso 5: Pérdida de H₂O.

Paso 6: Desprotonación.



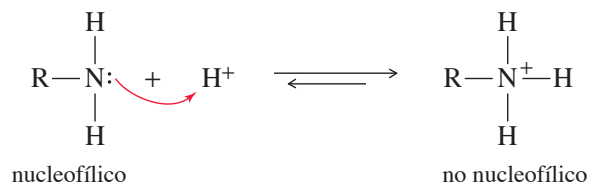
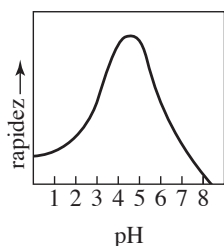
PROBLEMA

- ¿Qué sucedería si la reacción fuera hecha muy ácida por la adición de demasiado ácido?
- ¿Qué sucedería si la reacción fuera demasiado básica?

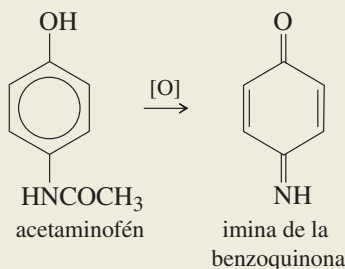
El pH apropiado es crucial para la formación de iminas. La segunda mitad del mecanismo es catalizada por ácido, por tanto la disolución debe ser un poco ácida. Sin embargo, si la disolución es demasiado ácida, la amina vuelve a protonarse y deja de ser nucleofílica, inhibiendo el primer paso. La figura 18-8 muestra que la rapidez de formación de la imina es más rápida alrededor de un pH de 4.5.

■ FIGURA 18-8

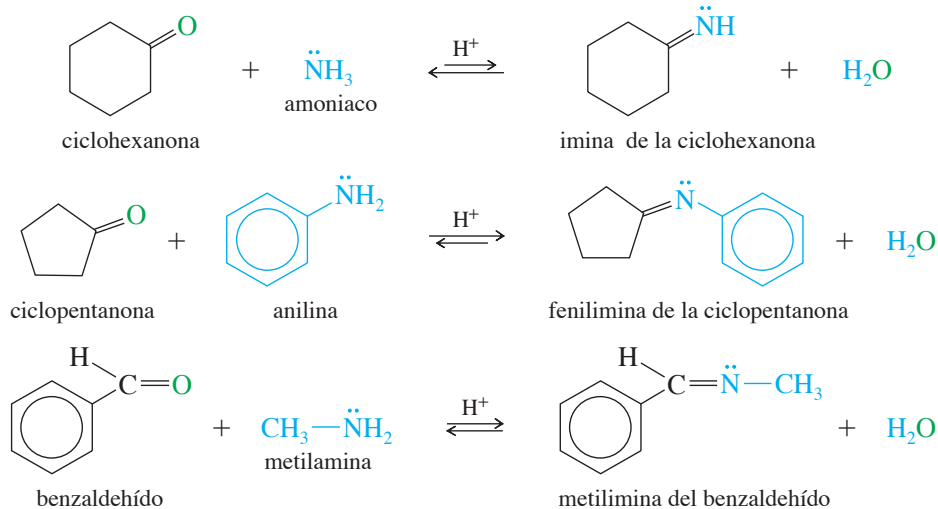
Aunque la deshidratación de la carbinolamina es catalizada por ácido, un exceso de ácido detiene el primer paso de la reacción por protonación de la amina. La formación de la imina es más rápida aproximadamente un pH de 4.5.



Cantidades grandes de acetaminofen pueden ser tóxicas debido a que el cuerpo lo transforma a la imina de la benzoquinona. Este metabolito altamente reactivo ocasiona un gran daño en el hígado y puede ser mortal.



Las siguientes ecuaciones muestran algunas reacciones típicas de formación de iminas. En cada caso observe que el grupo C=O de la cetona o aldehído es reemplazado por el grupo C=N-R de la imina.



Consejo para resolver problemas

La formación de iminas es uno de los mecanismos más importantes en este capítulo. Es más sencillo si recordamos que consiste de dos mecanismos sencillos:

1. Adición nucleofílica catalizada por ácido al grupo carbonilo.
2. Deshidratación catalizada por ácido (como en un alcohol).

PROBLEMA 18-22

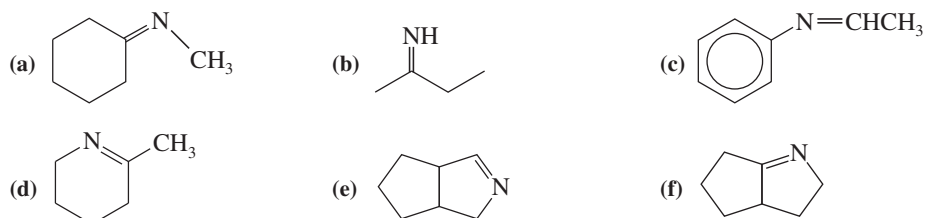
Proponga mecanismos para la formación de las tres iminas mostradas anteriormente.

PROBLEMA 18-23

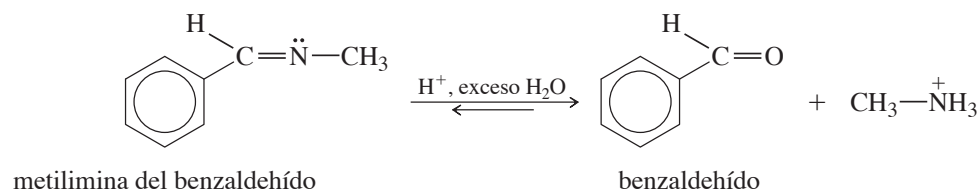
Dependiendo de las condiciones de la reacción, pueden formarse dos iminas diferentes de fórmula C8H9N mediante la reacción del benzaldehído con metilamina. Explique y proporcione las estructuras de las dos iminas.

PROBLEMA 18-24

Proporcione las estructuras de los compuestos con carbonilo y la amina usada para formar las siguientes iminas.



La formación de iminas es reversible y la mayoría de las iminas pueden hidrolizarse de manera inversa a la amina y la cetona o aldehído. El principio de la reversibilidad microscópica (sección 8-4A) afirma que la reacción inversa tiene lugar en las mismas condiciones siguiendo la misma vía pero en orden inverso. Por tanto, el mecanismo para la hidrólisis de una imina es simplemente el inverso del mecanismo para su formación.



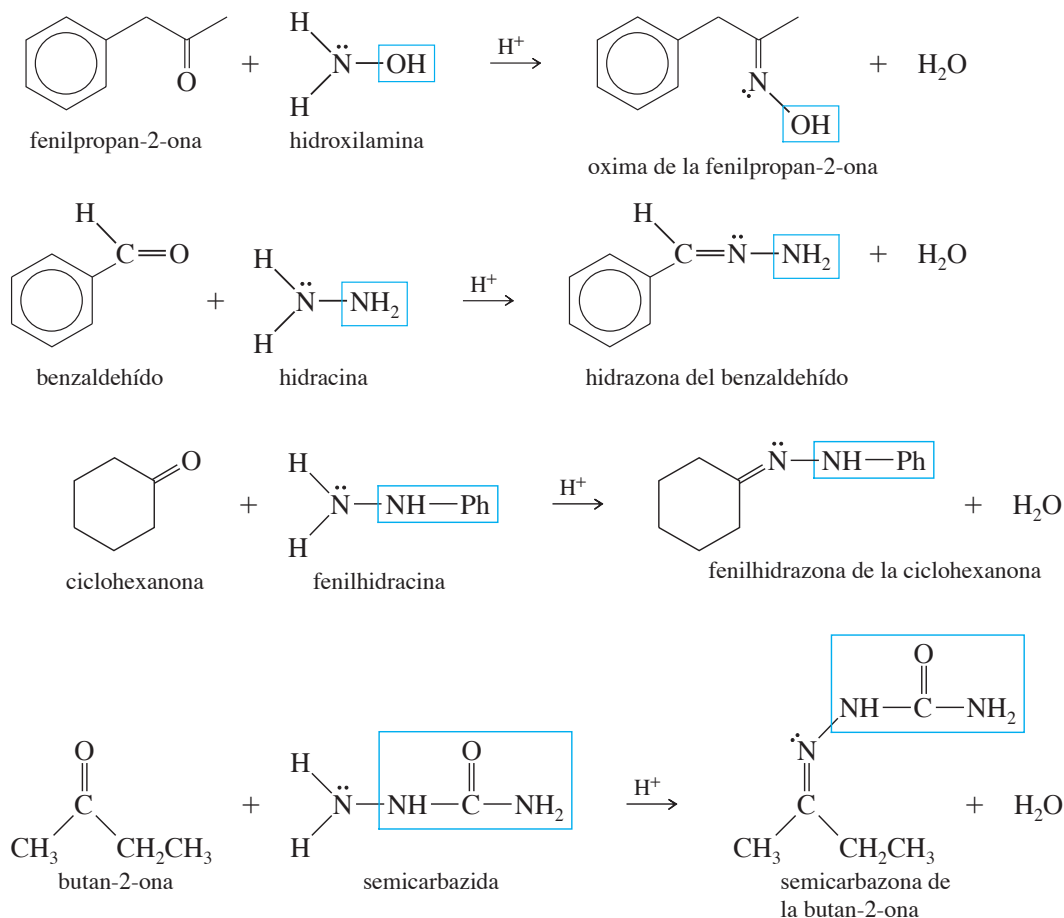
PROBLEMA 18-25

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de la metilimina del benzaldehído mostrado anteriormente.

18-17

Condensaciones con hidroxilamina e hidracinas

Las cetonas y los aldehídos también se condensan con otros derivados de amoníaco, tales como la hidroxilamina e hidracinas sustituidas para formar derivados de iminas. Las constantes de equilibrio para estas reacciones son por lo general más favorables que para las reacciones con aminas sencillas. La hidroxilamina reacciona con cetonas y aldehídos para formar **oximas**; la hidracina y sus derivados reaccionan para formar **hidrazonas**; y la semicarbazida reacciona para formar **semicarbazonas**. Los mecanismos de estas reacciones son similares al mecanismo de la formación de iminas.



La hidracina anhidra es un combustible de cohetes común. En la mayoría de los casos, el oxígeno líquido actúa como el oxidante. El combustible y el oxidante se esparchen en la cámara de combustión, donde reaccionan para generar calor y presión, forzando la salida de los productos de reacción a través de la boquilla del cohete.

Estos derivados son útiles como materias primas para reacciones adicionales (vea la sección 19-19) y para la caracterización e identificación de compuestos con grupos carbonilo. Las oximas, semicarbazonas y fenilhidrazonas con frecuencia son compuestos sólidos con puntos de fusión particulares. Las tablas de estándares proporcionan los puntos de fusión de estos derivados para miles de cetonas y aldehídos diferentes.

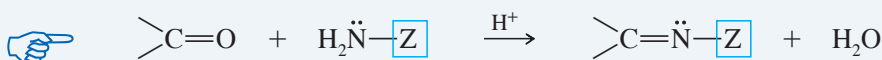
Si un compuesto desconocido forma uno de estos derivados, el punto de fusión puede compararse con el de las tablas. Si las propiedades físicas del compuesto coinciden con las de un compuesto conocido y el punto de fusión de su oxima, semicarbazida o fenilhidrazona coinciden también, podemos tener la certeza de una identificación correcta.

PROBLEMA 18-26

La 2,4-dinitrofenilhidracina con frecuencia se usa para preparar derivados de cetonas y aldehídos debido a que los productos (2,4-dinitrofenilhidrazonas, llamados **derivados 2,4-DNF**) son aún más probables que las fenilhidrazonas que sean sólidos con puntos de fusión con intervalos cortos. Proponga un mecanismo para la reacción de acetona con 2,4-dinitrofenilhidracina en una disolución ácida moderada.

RESUMEN

Condensaciones de aminas con cetonas y aldehídos



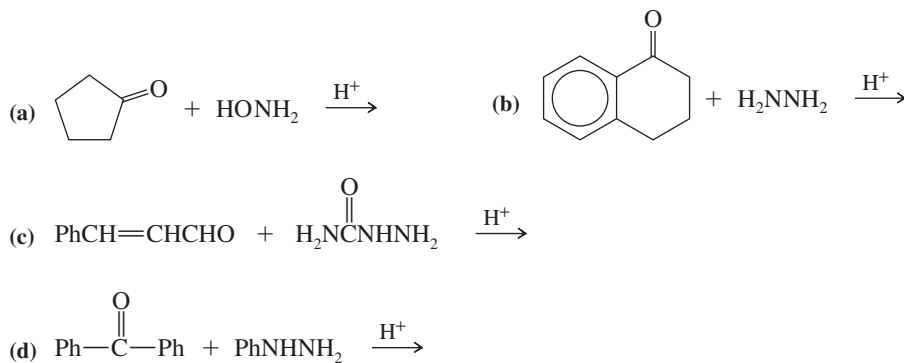
Z en Z—NH ₂	Reactivo	Producto
—H	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{H}$ amoníaco	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{H}$ una imina
—R	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{R}$ amina primaria	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{R}$ una imina (base de Schiff)
—OH	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{OH}$ hidroxilamina	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{OH}$ una oxima
—NH ₂	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$ hidracina	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}_2$ una hidrazona
—NHPh	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$ fenilhidracina	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NHPh}$ una fenilhidrazona
$-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$	$\text{H}_2\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ semicarbazida	$>\text{C}=\ddot{\text{N}}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ una semicarbazona

Consejo para resolver problemas

Por favor aprenda estos derivados comunes. Verá muchos ejemplos, sobre todo en el laboratorio.

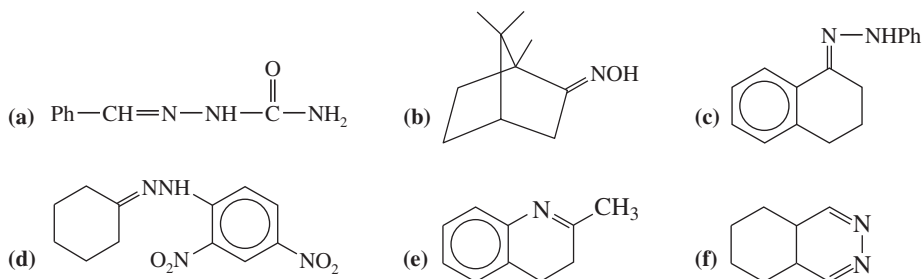
PROBLEMA 18-27

Prediga el producto de las siguientes reacciones.



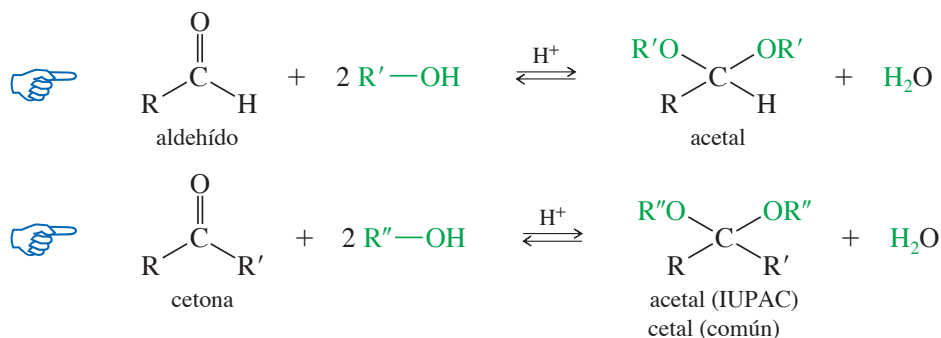
PROBLEMA 18-28

Muestre qué aminas y qué compuestos carbonílicos se combinan para formar los siguientes derivados.

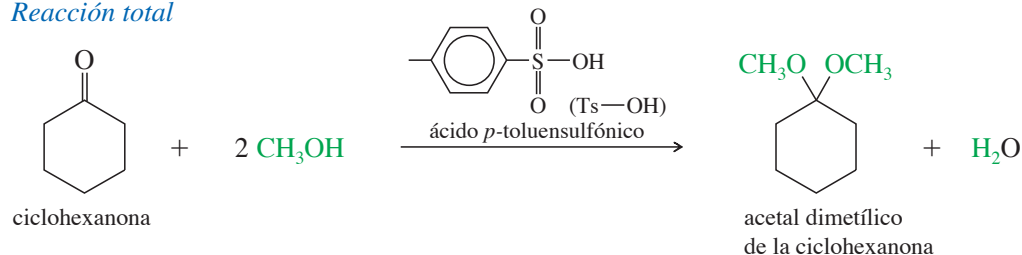


De igual manera como las cetonas y aldehídos reaccionan con el agua para formar hidratos, también reaccionan con alcoholes para formar **acetales**.² Los acetales son algunos de los compuestos orgánicos más comunes en el mundo. El azúcar de mesa, las telas de algodón y un barco de madera están compuestos de acetales. En el capítulo 23 estudiaremos estos acetales de carbohidratos comunes y sus polímeros.

En la formación de un acetal, dos moléculas de alcohol se adicionan al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua.



Aunque la hidratación es catalizada por ácido o base, la formación de acetales debe ser catalizada por ácido. Por ejemplo, considere la reacción de ciclohexanona con metanol, catalizada por el ácido *p*-toluensulfónico.

Reacción total

El mecanismo para esta reacción se muestra en el mecanismo clave 18-6. El primer paso es una adición al grupo carbonilo catalizada típicamente por un ácido. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol (un nucleófilo débil) ataca al grupo carbonilo protonado (activado). La pérdida de un protón del intermediario con carga positiva forma un **hemiacetal**. El hemiacetal obtiene su nombre del prefijo griego *hemi*-, que significa “mitad”. Habiendo adicionado una molécula del alcohol, el hemiacetal está a la mitad de convertirse en un acetal

² A los acetales formados a partir de las cetonas con frecuencia se les llama **cetales**, aunque este término ha sido eliminado de la nomenclatura IUPAC.

“completo”. Al igual que los hidratos de cetonas y aldehídos, la mayoría de los hemiacetales son muy inestables para ser aislados y purificados.

La segunda mitad del mecanismo convierte al hemiacetal al acetal más estable. La protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua, forma un carbocatión estabilizado por resonancia. El ataque al carbocatión por metanol, seguido de la pérdida de un protón, produce el acetal.

MECANISMO CLAVE 18-6 Formación de acetales

Como la formación de iminas, la formación de acetales es fácil de recordar si la dividimos en dos procesos sencillos:

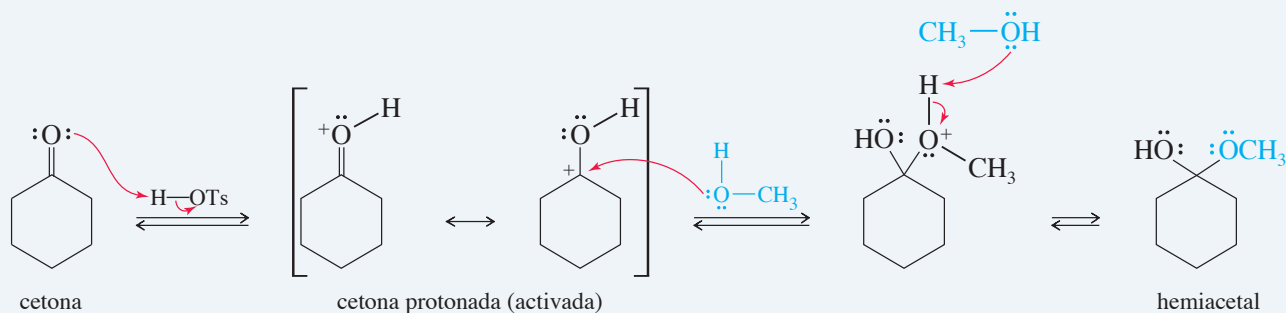
1. La primera mitad es una adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.
2. La segunda mitad es una sustitución S_N1 del hemiacetal protonado.

Primera mitad: Adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.

Paso 1: Protonación.

Paso 2: Adición del alcohol.

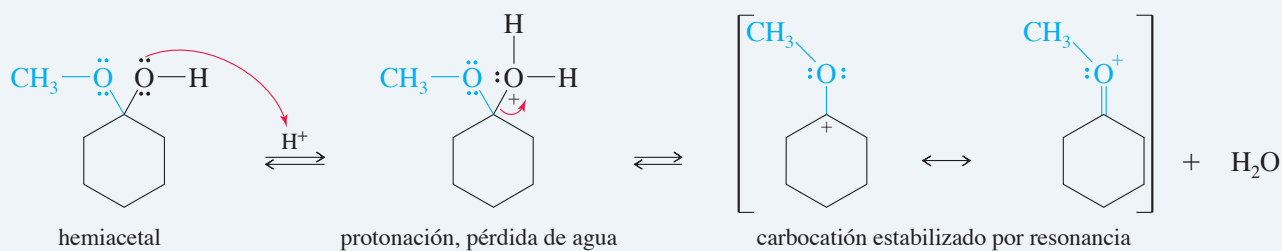
Paso 3: Desprotonación.



Segunda mitad: Sustitución S_N1 del hemiacetal protonado.

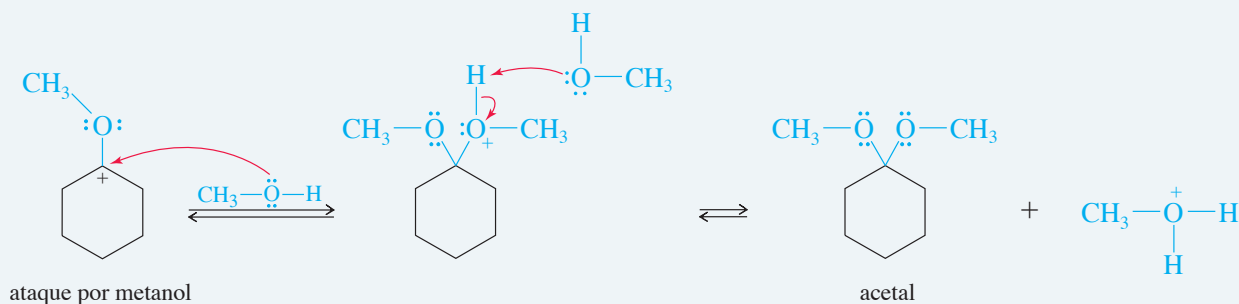
Paso 4: Protonación del grupo -OH .

Paso 5: Pérdida de agua.



Paso 6: Segunda adición de alcohol.

Paso 7: Desprotonación.

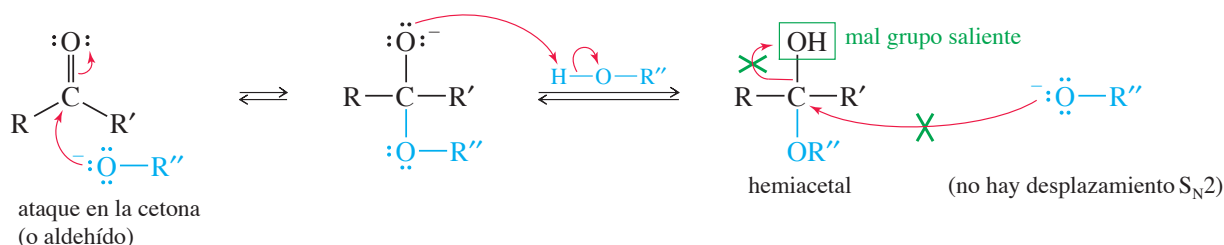


PROBLEMA 18-29

Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del benzaldehído con metanol para formar acetal dimetilico del benzaldehído.

Puesto que la hidratación es catalizada por ácido o base, podríamos preguntarnos por qué la formación de acetales es catalizada sólo por ácidos. En efecto, el primer paso (formación del hemiacetal) puede ser catalizada por base, involucrando el ataque por el ion alcóxido y la protonación del alcóxido. El segundo paso requiere el reemplazo del grupo —OH del hemiacetal por el grupo —OR'' del alcohol. El ion hidróxido es un mal grupo saliente para la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$, por lo que el alcóxido no puede desplazar el grupo —OH . Sin embargo, este reemplazo ocurre en condiciones ácidas, debido a que la protonación del grupo —OH y la pérdida de agua producen un catión estabilizado por resonancia.

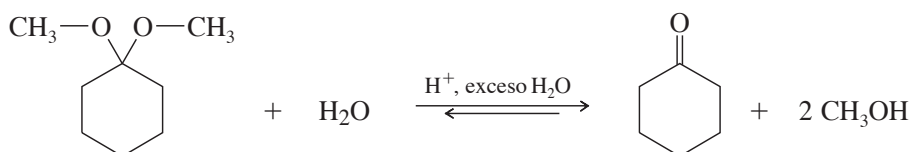
Intento de la formación de acetales catalizada por base



Equilibrio de formación de acetales La formación de acetales es reversible, por tanto la constante de equilibrio controla las proporciones de los reactivos y productos que se formarán. Para los aldehídos sencillos, las constantes de equilibrio favorecen los productos acetales. Por ejemplo, la reacción catalizada por ácido del acetaldehído con etanol produce un buen rendimiento del acetal.

Con los aldehídos impedidos y con la mayoría de las cetonas, las constantes de equilibrio favorecen los compuestos carbonílicos en lugar de los acetales. Para mejorar estas reacciones, usamos con frecuencia el alcohol como el disolvente para asegurar un gran exceso. El agua formada como un subproducto se elimina por destilación para forzar el equilibrio hacia la derecha (formación de productos).

En cambio, la mayoría de los acetales se hidrolizan sólo agitándolos con ácido diluido en agua. El gran exceso de agua conduce el equilibrio hacia la formación de la cetona o aldehído. El mecanismo es simplemente el inverso de la formación de acetales. Por ejemplo, el acetal dimetílico de la ciclohexanona se hidroliza de manera cuantitativa a ciclohexanona mediante un breve tratamiento con ácido diluido acuoso.



Consejo para resolver problemas

La formación de acetales es uno de los mecanismos importantes en este capítulo. Recordémoslo como un proceso en dos partes que consiste de estos dos mecanismos sencillos:

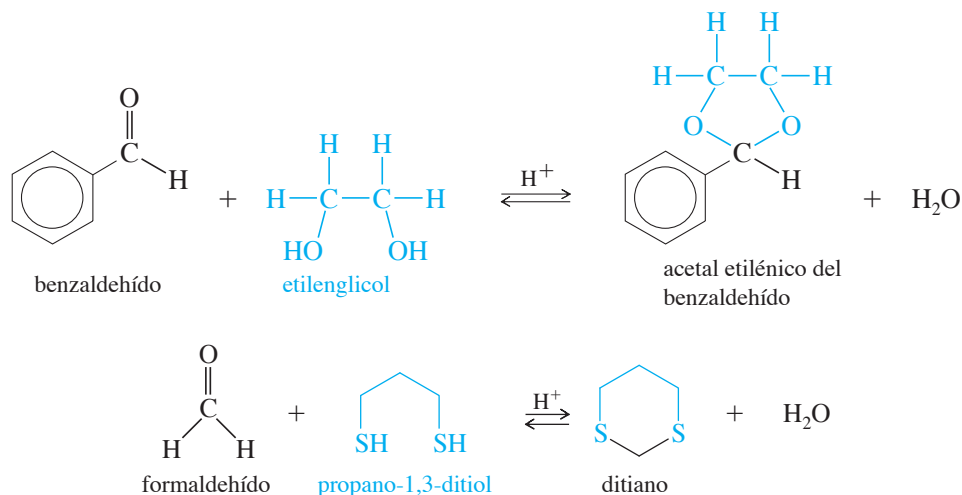
1. Adición nucleofílica catalizada por ácido al grupo carbonilo.
2. $\text{S}_{\text{N}}1$ por protonación y pérdida del grupo OH (como agua), y posterior ataque por el alcohol.

PROBLEMA 18-30

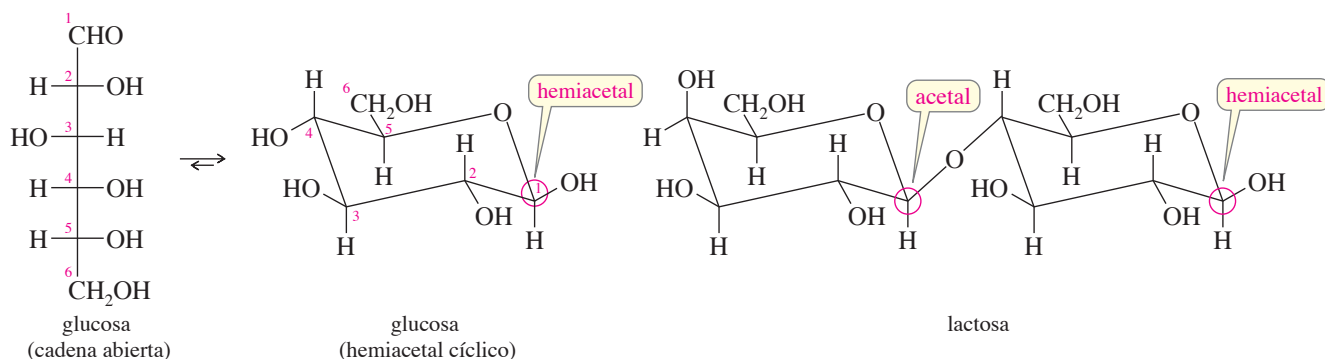
Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal dimetílico de la ciclohexanona.

Acetales cíclicos La formación de un acetal usando un diol en lugar de un alcohol produce un acetal cíclico. Los acetales cíclicos tienen constantes de equilibrio que los favorecen, debido a que existe una pérdida de entropía más pequeña cuando condensamos dos moléculas (una cetona y un diol) que cuando condensamos tres moléculas (una cetona y dos moléculas de un alcohol). El etilenglicol se usa con frecuencia para preparar acetales cíclicos; estos acetales se llaman **acetales de etileno** (o **cetales de etileno**). El ditiano (sección 18-8) y sus derivados alquilados son ejemplos de tioacetales cíclicos (acetales con azufre).

El acetono de fluocinolona es un acetal de esteroide usado para el tratamiento de las condiciones de la piel como eccema y psoriasis. El grupo acetal disminuye la solubilidad en agua de los esteroides precursores, mejorando así su potencia y permitiendo una duración de acción prolongada.



Carbohidratos Los azúcares y otros carbohidratos existen de manera más común como acetales y hemiacetales cíclicos. Por ejemplo, la glucosa es un azúcar con seis carbonos que es más estable como un hemiacetal. La lactosa es un disacárido (compuesto de dos unidades de azúcar) que puede tener un acetal y un hemiacetal. En el capítulo 23 explicaremos las estructuras de los carbohidratos con más detalle.

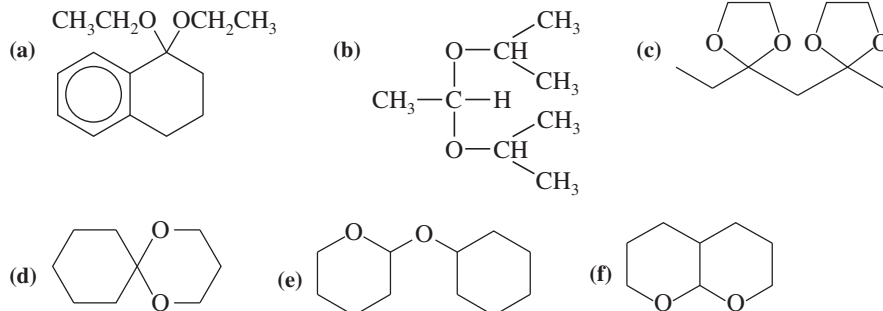


Consejo para resolver problemas

La formación de un acetal (o hemiacetal) no altera el estado de oxidación del átomo de carbono del grupo carbonilo. En un acetal o hemiacetal, el átomo de carbono del grupo carbonilo es el que tiene dos enlaces al oxígeno.

PROBLEMA 18-31

Muestre qué alcoholes y compuestos carbonílicos forman los siguientes derivados.



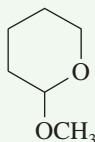
ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

Aquí aplicamos los principios generales para proponer los mecanismos de reacción en la hidrólisis de un acetal. Estos principios se introdujeron en los capítulos 7 y 11, y se resumen en el apéndice 4. Recuerde que debe dibujar todos los enlaces y sustituyentes de cada átomo de carbono involucrado en

un mecanismo. Muestre cada paso por separado, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los pares de electrones (del nucleófilo al electrófilo).

Nuestro problema es proponer un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del siguiente acetal:

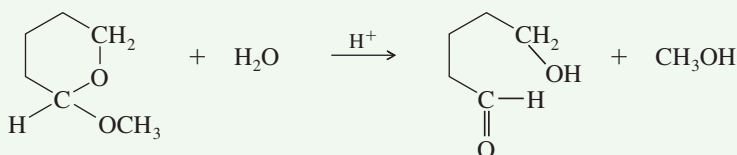


Se plantea que el tipo de mecanismo sea catalizado por ácido. Por tanto, suponemos que están involucrados electrófilos fuertes e intermediarios catiónicos (posiblemente carbocationes), pero no nucleófilos ni bases fuertes y con certeza ni carbaniones ni radicales libres.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida cuáles átomos de carbono en los productos son derivados probables de cuáles átomos de carbono en los reactivos.

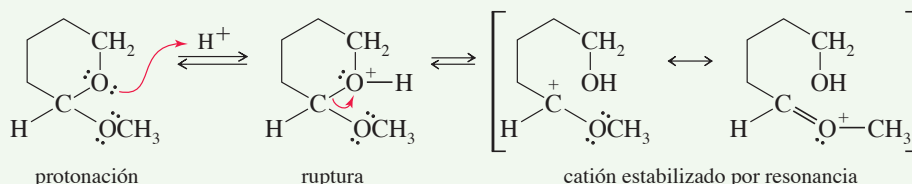
Primero debe decidir qué productos se forman por la hidrólisis del acetal. En el tratamiento de los acetales y hemiacetales, cualquier átomo de carbono con *dos* enlaces al oxígeno se deriva de un grupo carbonilo.

Dibuje una ecuación mostrando todos los átomos involucrados. Muestre en la ecuación que el agua debe adicionarse de alguna manera (probablemente por un ataque nucleofílico) y el anillo debe ser roto o abierto.

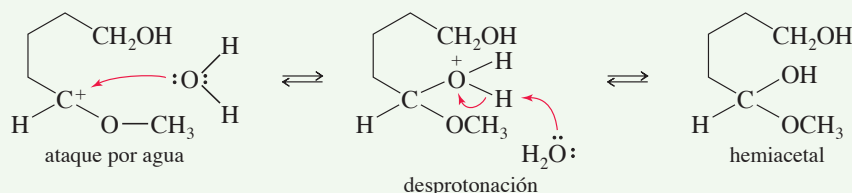


2. Considere si cualquiera de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse a un electrófilo fuerte por protonación de un sitio básico de Lewis (o formar un complejo con un ácido de Lewis).

Es posible que el reactivo no reaccione con agua hasta que sea activado, de manera más probable mediante protonación. Éste puede protonarse en cualquier átomo de oxígeno. Elegiremos de manera arbitraria al oxígeno del anillo para la protonación. El compuesto protonado está bien situado por la ruptura del anillo para formar un catión estabilizado (y fuertemente electrofílico).



3. Considere cómo un sitio nucleofílico en otro reactivo puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace. El ataque por agua en el catión produce un hemiacetal protonado.



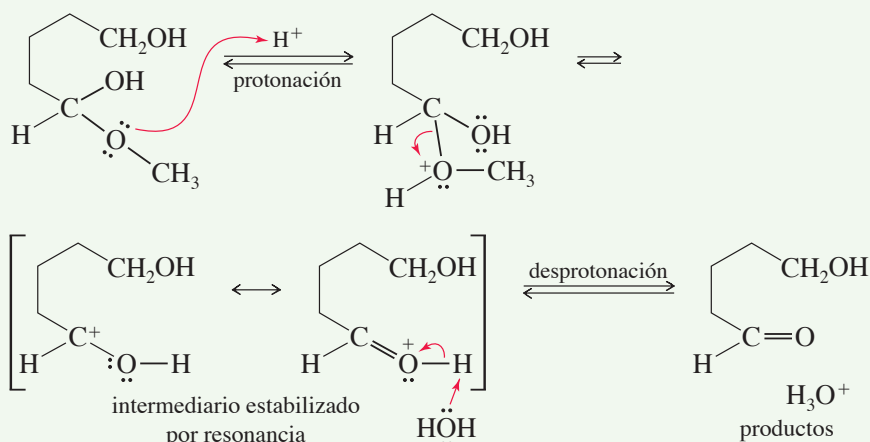
4. Considere cómo el producto del ataque nucleofílico podría convertirse al producto final (si éste tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivado para formar otro enlace necesario en el producto.

Al igual que un grupo —OH puede perderse por protonación y por la pérdida de agua, el grupo —OCH_3 puede perderse protonándolo y perdiendo metanol. Resulta una versión protonada de los productos.

Consejo para resolver problemas

Para perder un grupo —OH o —OR en condiciones ácidas, considere la protonación del grupo y la pérdida de una molécula neutra para producir un carbocatión.

(Continúa)



5. Dibuje todos los pasos del mecanismo, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

El mecanismo completo está dado combinando las ecuaciones anteriores. Podría escribir el mecanismo para revisar los pasos involucrados.

Como práctica adicional en la propuesta del mecanismo de reacción, resuelva los problemas 18-32 y 18-33 para completar los cinco pasos presentados en esta sección.

Consejo para resolver problemas

El mecanismo de una reacción inversa es normalmente el inverso del mecanismo de la reacción directa, siempre y cuando ocurran en condiciones similares. Si conoce el mecanismo para la formación de un acetal, puede escribir el mecanismo para esta hidrólisis, usando el mismo intermediario en orden inverso.

PROBLEMA 18-32

En el mecanismo para la hidrólisis de acetales mostrado, primero fue protonado el átomo de oxígeno del anillo, el anillo fue abierto y después se perdió el grupo metoxilo. El mecanismo podría también escribirse para mostrar primero la protonación del oxígeno del metoxilo y la pérdida de metanol, seguidas por la ruptura del anillo. Dibuje este mecanismo alternativo.

PROBLEMA 18-33

- Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido de la ciclohexanona con etilenglicol para formar el acetal etilénico de la ciclohexanona.
- Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal etilénico de la ciclohexanona.
- Compare los mecanismos que dibujó en los incisos (a) y (b). ¿Qué tan similares son estos mecanismos, comparándolos en el orden inverso?
- Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del acetal obtenido en el problema 18-31(f).

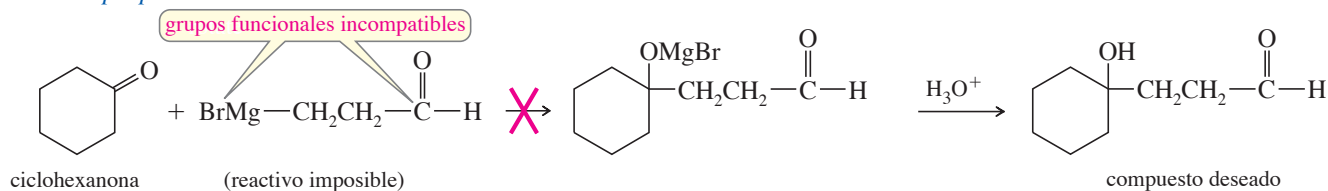
18-19

Uso de acetales como grupos protectores

Los acetales se hidrolizan en condiciones ácidas, pero son estables en bases y nucleófilos fuertes. Los acetales se preparan con facilidad a partir de las cetonas y aldehídos correspondientes, y con facilidad convertidos de manera inversa a los compuestos carbonílicos precursores. Esta interconversión sencilla hace a los acetales atractivos como **grupos protectores** para evitar que las cetonas y aldehídos reaccionen con bases y nucleófilos fuertes.

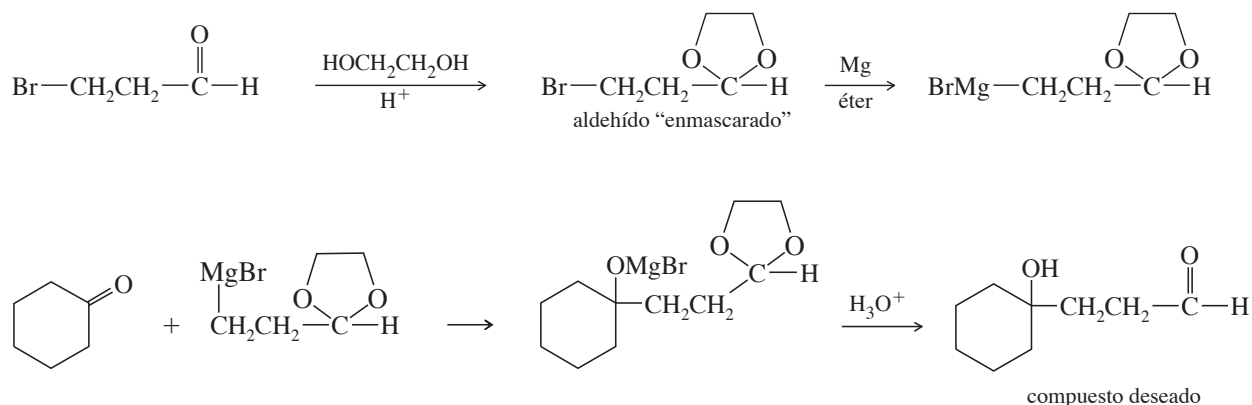
Como un ejemplo, considere la siguiente síntesis propuesta. El reactivo de Grignard necesario podría no formarse debido a que el grupo carbonilo del aldehído reaccionaría con su propio grupo organometálico nucleofílico.

Síntesis propuesta

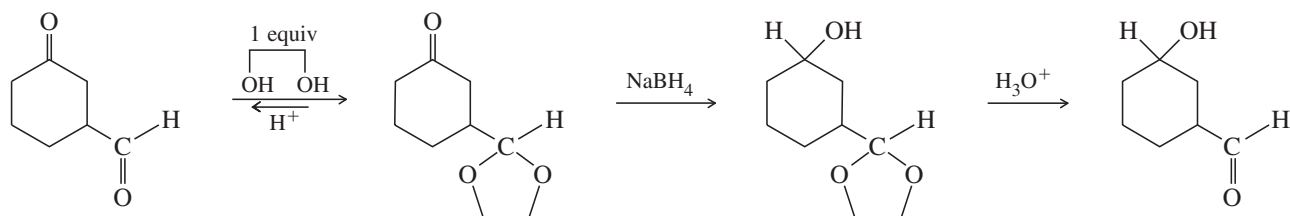


Sin embargo, si el aldehído se protege como un acetal, es no reactivo hacia un reactivo de Grignard. El aldehído “enmascarado” se convierte al reactivo de Grignard, al cual se le permite reaccionar con ciclohexanona. El ácido diluido acuoso protona el alcóxido para formar el alcohol e hidroliza el acetal para formar el aldehído desprotegido.

Síntesis actual

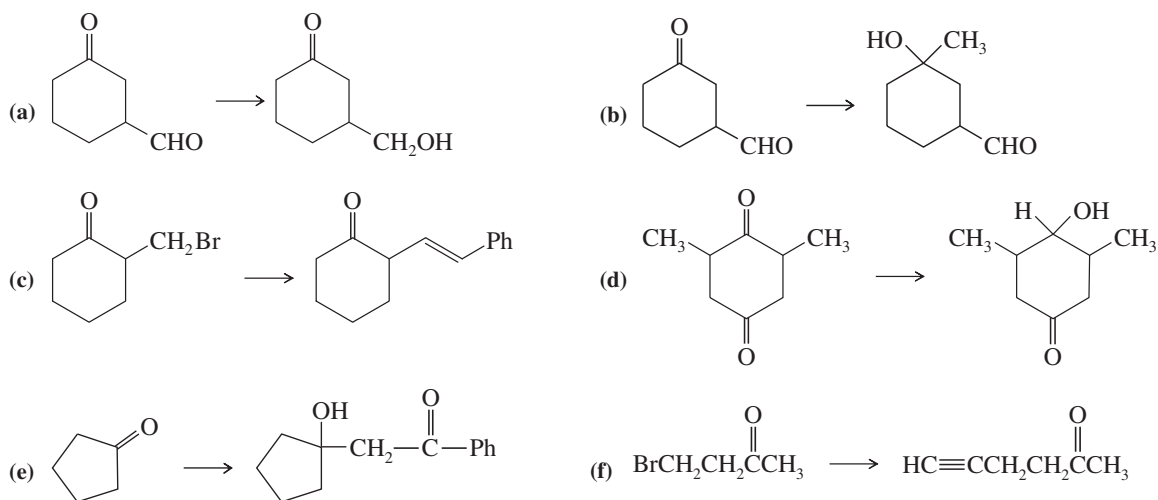


Formación selectiva de acetales Debido a que los aldehídos forman acetales con más rapidez que las cetonas, podemos proteger un aldehído de manera selectiva en la presencia de una cetona. Esta protección selectiva deja la cetona disponible para modificarla en condiciones neutras o básicas sin perturbar al grupo aldehído más reactivo. El ejemplo siguiente muestra la reducción de una cetona en la presencia de un aldehído más reactivo.



PROBLEMA 18-34

Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis. Si lo considera necesario, puede usar reactivos adicionales.



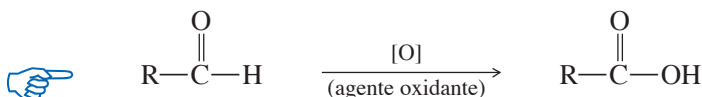
18-20

Oxidación de aldehídos

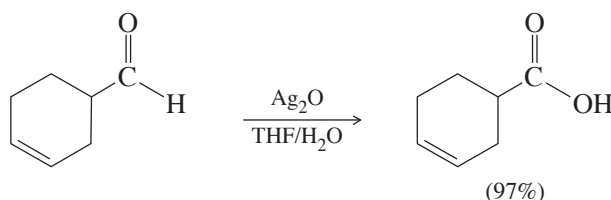
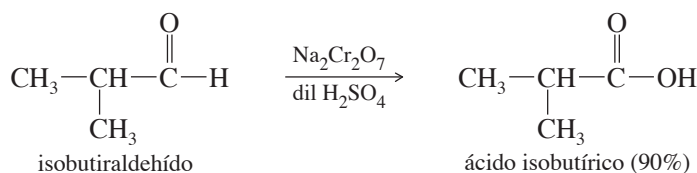
A diferencia de las cetonas, los aldehídos se oxidan con facilidad en ácidos carboxílicos mediante oxidantes comunes como el ácido crómico, permanganato y peróxidos. Los aldehídos se oxidan tan fácilmente que el aire debe eliminarse de sus contenedores para evitar la oxidación lenta por el oxígeno atmosférico. Debido a que los aldehídos se oxidan con tanta facilidad, los reactivos moderados como el Ag_2O pueden oxidarlos de manera selectiva en la presencia de otros grupos funcionales susceptibles a la oxidación.



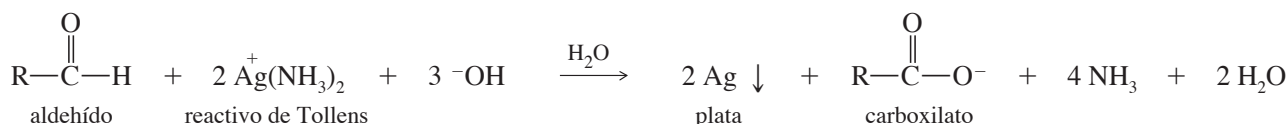
Una prueba de Tollens por lo general se realiza a pequeña escala pero puede crearse un espejo de plata en un objeto grande.



Ejemplos

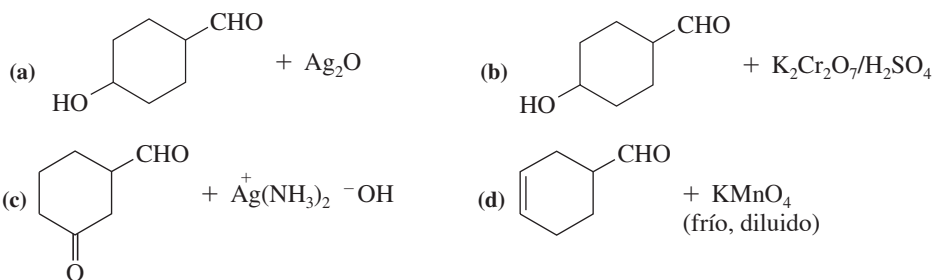


El ion plata, Ag^+ , oxida los aldehídos de manera selectiva en una prueba del grupo funcional conveniente para aldehídos. La **prueba de Tollens** involucra la adición de una disolución del complejo de plata-amoniaco (el **reactivo de Tollens**) al compuesto desconocido. Si un aldehído está presente, su oxidación reduce el ion plata a plata metálica en la forma de una suspensión negra o un espejo de plata depositado en el interior del contenedor. Los hidrocarburos sencillos, éteres, cetonas y hasta los alcoholes no reaccionan con el reactivo de Tollens.



PROBLEMA 18-35

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

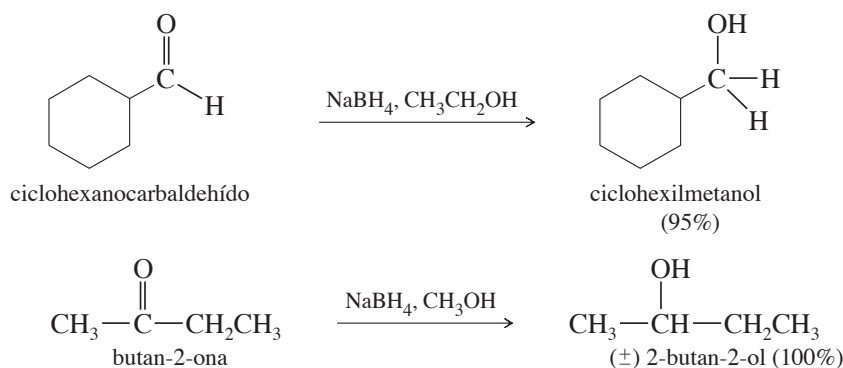


18-21

18-21A Reducciones por hidruros (repaso)

Reducciones de cetonas y aldehídos

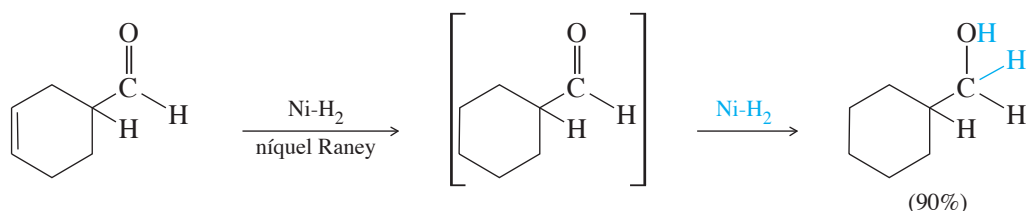
Las cetonas y aldehídos se reducen más comúnmente por borohidruro de sodio (vea las secciones 10-11 y 18-12). El borohidruro de sodio (NaBH_4) reduce a las cetonas en alcoholes secundarios y a los aldehídos en alcoholes primarios. El hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) también lleva a cabo estas reducciones, pero es un agente reductor más poderoso y es mucho más difícil trabajar con él. Se prefiere el borohidruro de sodio para reducciones sencillas de cetonas y aldehídos.



18-21B Hidrogenación catalítica

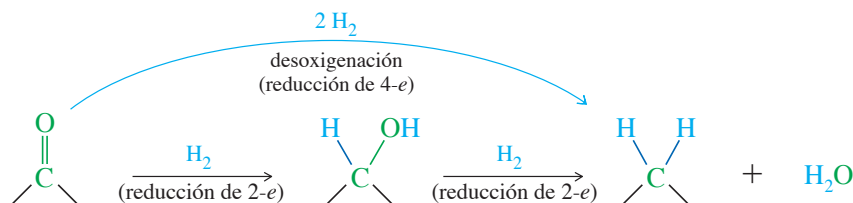
Al igual que los enlaces dobles de los alquenos, los enlaces dobles de los grupos carbonilo pueden reducirse por hidrogenación catalítica. Sin embargo, la hidrogenación catalítica es más lenta con los grupos carbonilos que con los enlaces dobles olefínicos. Antes de que el borohidruro de sodio estuviera disponible, a menudo se usó la hidrogenación catalítica para reducir aldehídos y cetonas, pero cualquiera de los enlaces dobles olefínicos también eran reducidos. En el laboratorio, preferimos el borohidruro de sodio que la reducción catalítica debido a que reduce las cetonas y aldehídos sin afectar a las olefinas, y no se requiere equipo especial para manejo de gases. Sin embargo, la hidrogenación catalítica se usa mucho en la industria, debido a que el H_2 es mucho más económico que el NaBH_4 , y el equipo de presión está más disponible.

El catalizador más común para la hidrogenación catalítica de las cetonas y aldehídos es el **níquel Raney**. El níquel Raney es una forma de níquel finamente dividido que tiene adsorbido hidrógeno y es preparado por el tratamiento de una aleación de níquel-aluminio con una disolución concentrada de hidróxido de sodio. El aluminio en la aleación reacciona para formar hidrógeno, dejando un polvo de níquel finamente dividido saturado con hidrógeno. Los catalizadores de Pt y Rh también se usan para la hidrogenación de cetonas y aldehídos.



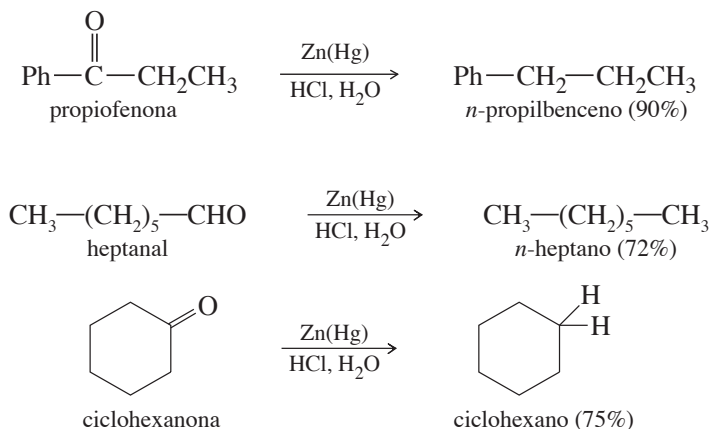
18-21C Desoxigenación de cetonas y aldehídos

Una **desoxigenación** reemplaza al átomo de oxígeno del grupo carbonilo de una cetona o aldehído con dos átomos de hidrógeno, reduciendo al grupo carbonilo a un grupo metileno pasando por la etapa del alcohol. Formalmente, una desoxigenación es una reducción de cuatro electrones, mostrada en las ecuaciones siguientes. Estas ecuaciones usan H_2 para simbolizar los agentes reductores reales, de acuerdo con el principio general de que una molécula de H_2 corresponde a una reducción de dos electrones. Formalmente, la desoxigenación requiere de dos moléculas de H_2 , que corresponden a la reducción de cuatro electrones.

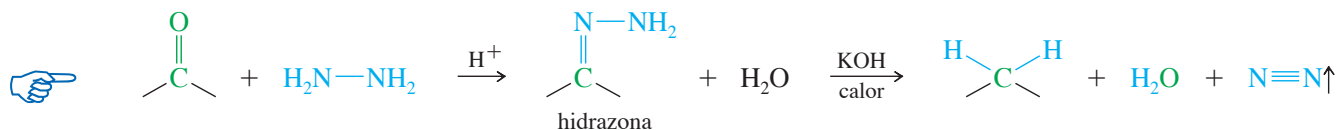


En el uso real, el H_2 no es un buen reactivo para emplearlo en la desoxigenación de cetonas y aldehídos. La desoxigenación puede llevarse a cabo ya sea mediante la reducción de Clemmensen (en condiciones ácidas) o la reducción de Wolff-Kishner (en condiciones básicas).

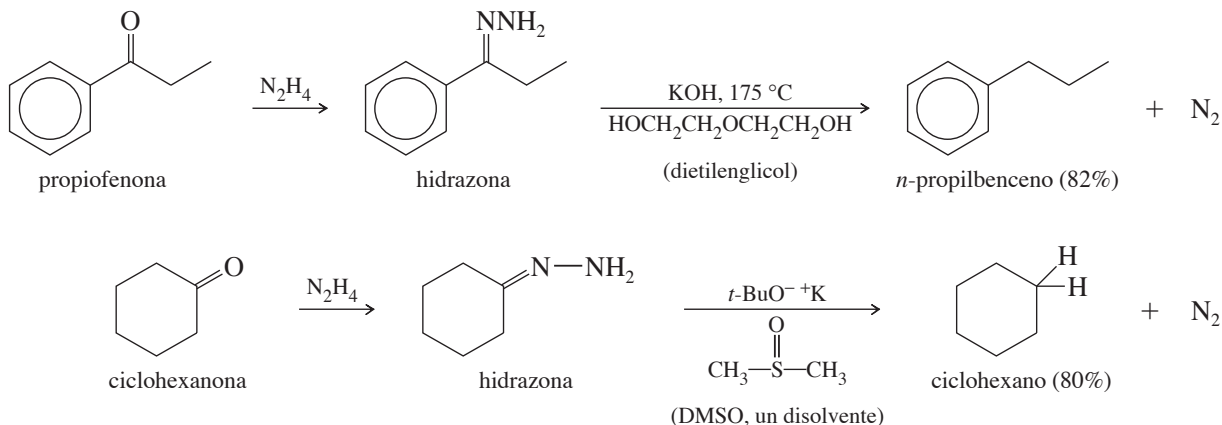
Reducción de Clemmensen (repaso) La **reducción de Clemmensen** por lo regular convierte los acilbencenos (de la acilación de Friedel-Crafts, sección 17-11B) a alquilbencenos, pero también funciona con otras cetonas y aldehídos que no son sensibles al ácido. Los compuestos carbonílicos se calientan con un exceso de amalgama de zinc (zinc tratado con mercurio) y ácido clorhídrico. La reducción real ocurre mediante un mecanismo complejo sobre la superficie del zinc.



Reducción de Wolff-Kishner Los compuestos que no pueden resistir el tratamiento con ácido caliente pueden desoxigenarse usando la **reducción de Wolff-Kishner**. Las cetonas o aldehídos son convertidos a su hidrazona, la cual se calienta con una base fuerte como el KOH o el *ter*-butoxido de potasio. Se usa el etilenglicol, dietilenglicol u otro disolvente con punto de ebullición alto para facilitar la temperatura alta (140-200 °C) que se necesita en el segundo paso.



Ejemplos

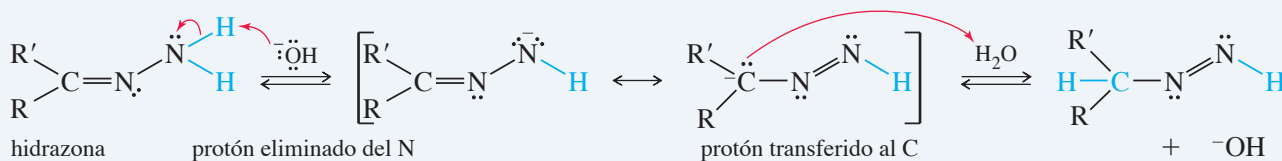


El mecanismo para la formación de la hidrazona es el mismo que el mecanismo para la formación de iminas (mecanismo clave 18-5 en la sección 18-16). El paso de reducción real involucra la transferencia de dos protones tautoméricos del nitrógeno al carbono (mecanismo 18-7). En esta disolución fuertemente básica esperamos que ocurra una transferencia del protón del N al C por la pérdida de un protón del nitrógeno, seguida por la reprotonación en el carbono. Una segunda desprotonación produce el intermediario por la pérdida del nitrógeno (N_2) para formar un carbanión. Este carbanión es reprotonado con rapidez para formar el producto.

MECANISMO 18-7 Reducción de Wolff-Kishner

Formación de la hidrazona: Vea el mecanismo clave 18-5.

Paso 1: Transferencia de protón del N al C (condiciones básicas: eliminación, después reemplazo).

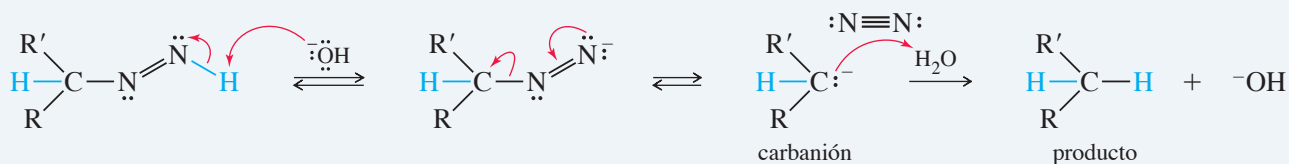


Otra desprotonación permite la pérdida de N_2 :

Paso 2: Eliminación del segundo protón del N.

Paso 3: Pérdida del N_2 .

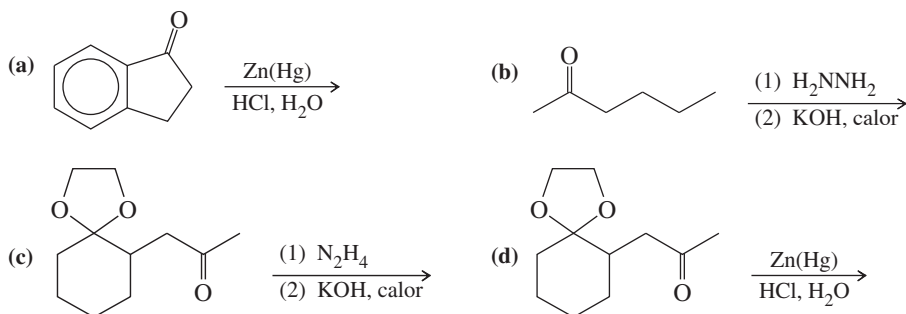
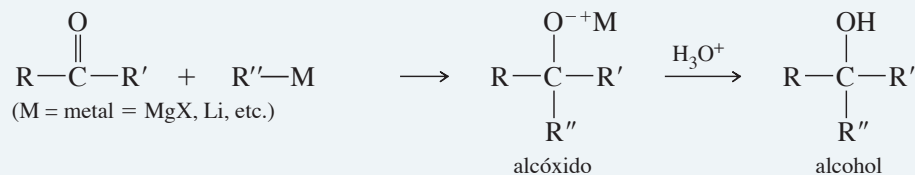
Paso 4: Protonación.

**PROBLEMA 18-36**

Proponga un mecanismo para ambos pasos de la reducción de Wolff-Kishner de la ciclohexanona: la formación de la hidrazona, después de la reducción catalizada por base con liberación de gas nitrógeno.

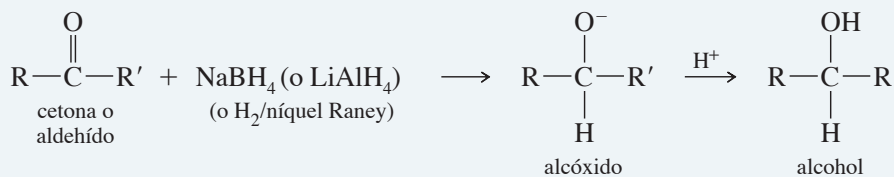
PROBLEMA 18-37

Prediga los productos principales de las siguientes reacciones:

**RESUMEN** Reacciones de cetonas y aldehídos**1. Adición de reactivos organometálicos** (secciones 9-7B y 10-9)

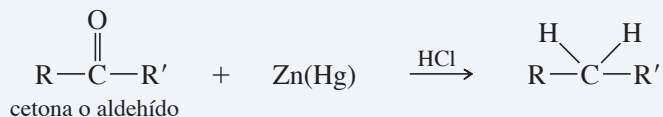
(Continúa)

2. Reducción (secciones 10-12 y 18-21)

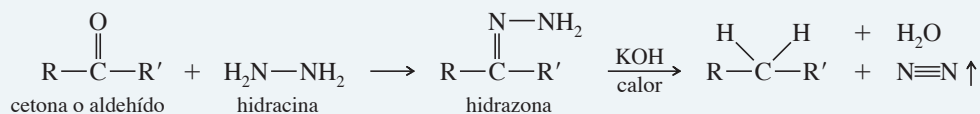


Reacciones de desoxigenación

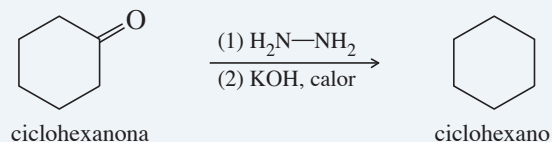
a. Reducción de Clemmensen (secciones 17-11B y 18-21C)



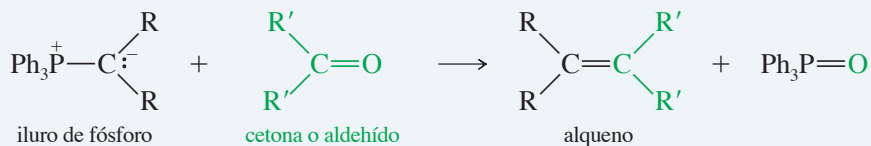
b. Reducción de Wolff-Kishner (secciones 18-21C)



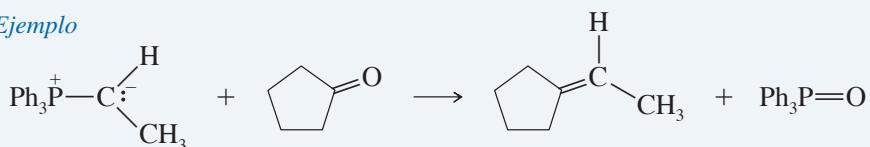
Ejemplo



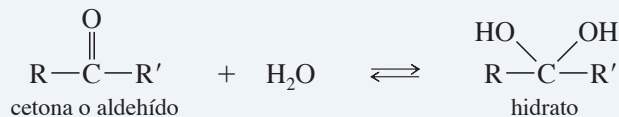
3. Reacción de Wittig (sección 18-13)



Ejemplo



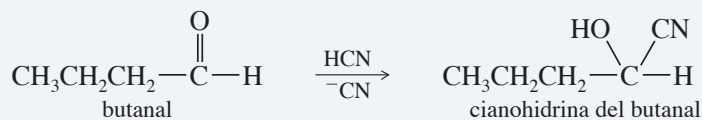
4. Hidratación (sección 18-14)



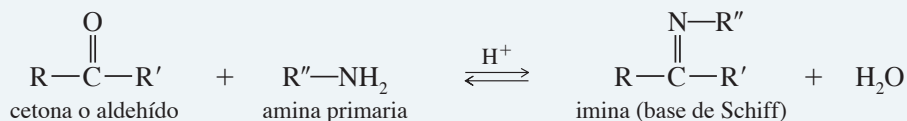
5. Formación de cianohidrinas (sección 18-15)



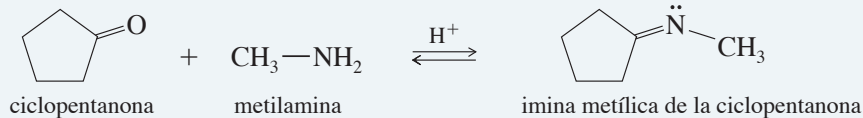
Ejemplo



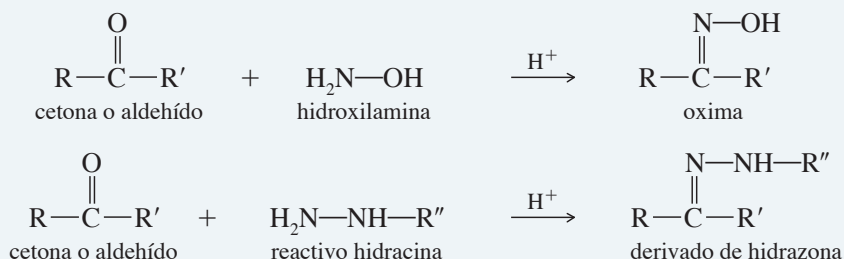
6. Formación de iminas (sección 18-16)



Ejemplo

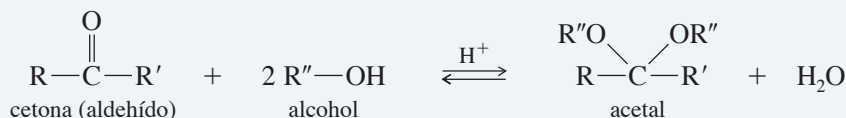


7. Formación de oximas e hidrazonas (sección 18-17)

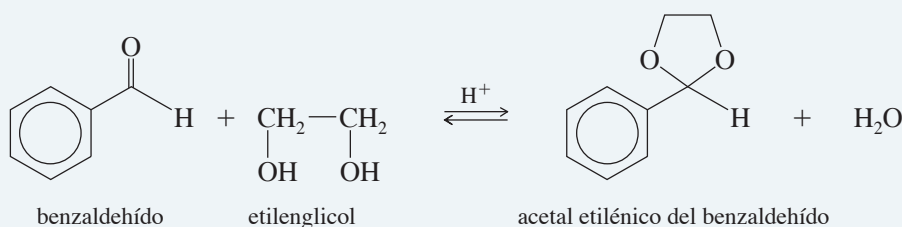


$\text{R}'' =$	Nombre del reactivo	Nombre del derivado
—H	hidracina	hidrazona
—Ph	fenilhidracina	fenilhidrazona
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	semicarbazida	semicarbazona

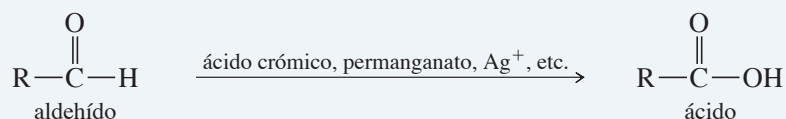
8. Formación de acetales (sección 18-18)



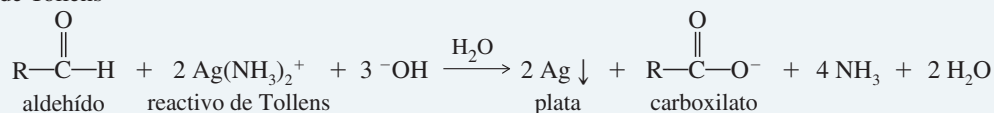
Ejemplo



9. Oxidación de aldehídos (sección 18-20)



Prueba de Tollens



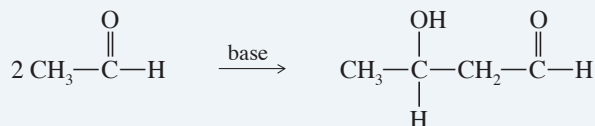
(Continúa)

10. Reacciones de cetonas y aldehídos en sus posiciones

En el capítulo 22 explicamos este grupo grande de reacciones.

Ejemplo

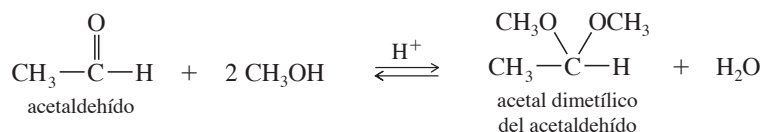
Condensación aldólica



18

Glosario

acetal Derivado de un aldehído o cetona que tiene dos grupos alcoxi en lugar del grupo carbonilo. Al acetal de una cetona se le llama en ocasiones **cetal**. (p. 847)

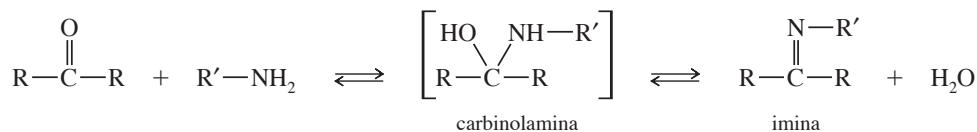


acetal etilénico (cetal etilénico): acetal cíclico que utiliza etilenglicol como álcool. (p. 849)

adición nucleofílica Adición de un reactivo a un enlace múltiple por el ataque de un nucleófilo al electrófilo del enlace múltiple. Como se utiliza en este capítulo, la adición nucleofílica es la adición de un nucleófilo a un $\text{C}=\text{O}$ protonado. (p. 831)

aldehído Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a un grupo alquilo (o arilo) y a un átomo de hidrógeno. (p. 807)

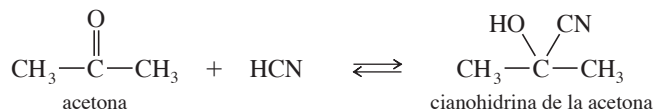
carbinolamina Intermediario en la formación de una imina, que tiene una amina y un grupo hidroxilo enlazados al mismo átomo de carbono. (p. 842)



cetal Nombre común para el acetal de una cetona. El término *cetal* ha sido eliminado de la nomenclatura de la IUPAC. (p. 847)

cetona Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a dos grupos alquilo o arilo. (p. 807)

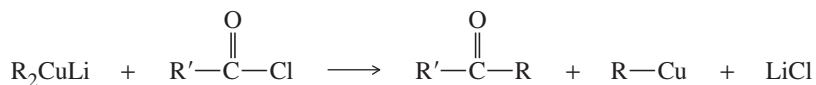
cianohidrina Compuesto con un grupo hidroxilo y un grupo ciano en el mismo átomo de carbono. Las cianohidrinan por lo general se forman por la reacción de una cetona o un aldehído con HCN. (p.840)



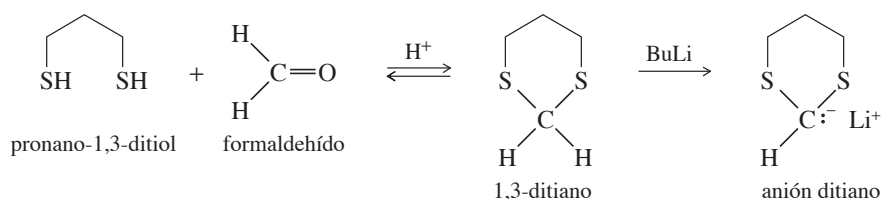
condensación Reacción que une dos o más moléculas, con frecuencia con la pérdida de una molécula más pequeña como el agua o un alcohol. (p. 842)

desoxigenación Reducción de cuatro electrones que reemplaza el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de una cetona o un aldehído con dos átomos de hidrógeno. La reducción de Clemmensen y la reducción de Wolff-Kishner son los dos métodos de desoxigenación más comunes. (p. 855)

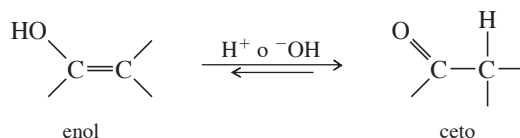
dialquilecuprato de litio (reactivo de Gilman) Reactivo organometálico que se acopla con haluros de alquilo y haluros de acilo (cloruros de ácidos). (p. 827)



ditiano (1,3-ditiano) Tioacetal del formaldehído que es lo suficientemente ácido para desprotonarse por medio de bases excepcionalmente fuertes. Vea la sección 18-8. (p. 824)



enol Alcohol vinílico. Enoles sencillos que por lo general se tautomerizan a sus formas ceto. (p.822)

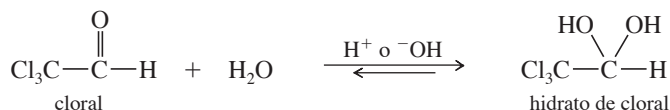


grupo carbonilo El grupo funcional C=O. (p.807)

grupo protector Grupo utilizado para evitar que un grupo funcional sensible reaccione mientras otra parte de la molécula está siendo modificada. El grupo protector es eliminado posteriormente. Por ejemplo, un acetal puede proteger a una cetona o a un aldehído de reaccionar en condiciones básicas o neutras. Un ácido diluido elimina el acetal. (p. 852)

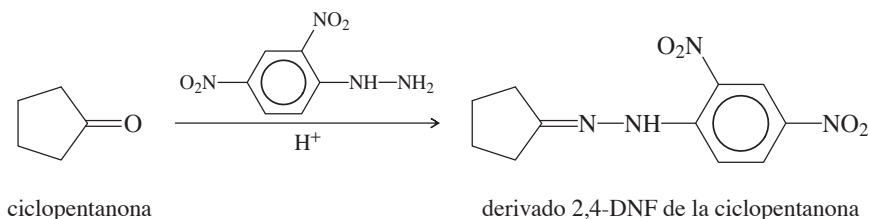
hemiacetal Derivado de un aldehído o una cetona similar a un acetal, pero con sólo un grupo alcoxi y un grupo hidroxilo en el anterior átomo de carbono del grupo carbonilo. (p. 847)

hidrato (de un aldehído o una cetona) Diol geminal formado por la adición de agua a través del enlace doble del grupo carbonilo. (p. 838)

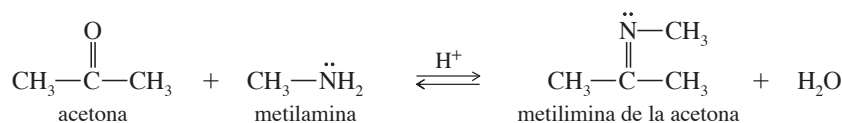


hidrazona Compuesto que contiene el grupo C=N—NH₂, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con hidracina. (p. 845)

derivado de 2,4-DNF Hidrazona formado utilizando 2,4-dinitrofenilhidracina. (p. 846)



imina Compuesto con un enlace doble carbono-nitrógeno, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con una amina primaria. A una imina sustituida con frecuencia se le llama **base de Schiff**. (p. 842)



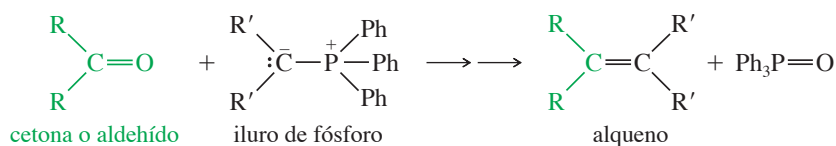
níquel Raney Forma del níquel finamente dividido que tiene adsorbido hidrógeno y es formado por el tratamiento de una aleación de níquel-aluminio con hidróxido de sodio concentrado. El aluminio en la aleación reacciona para formar hidrógeno, dejando un polvo de níquel finamente dividido saturado con hidrógeno. (p. 855)

nitrilo Compuesto que contiene el grupo ciano, C≡N. (p. 841)

oxima Compuesto que contiene el grupo C=N—OH, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con una hidroxilamina. (p. 845)

prueba de Tollens Prueba para aldehídos. El **reactivo de Tollens** es un complejo de plata-amoniaco $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+ \text{OH}^-$. El reactivo de Tollens oxida un aldehído a una sal de carboxilato y deposita un espejo de plata en el interior de un contenedor de vidrio. (p. 854)

reacción de Wittig Reacción de un aldehído o una cetona con un iluro de fósforo para formar un alqueno. Una de las síntesis de alquenos más versátiles. (p. 834)



iluro: molécula neutra que contiene un átomo de carbono con una carga negativa enlazado a un heteroátomo con una carga positiva. Un iluro de fósforo es la especie nucleofílica en la reacción de Wittig. (p. 835)

reducción de Clemmensen Desoxigenación de una cetona o un aldehído por medio de un tratamiento con una amalgama de zinc y HCl diluido. (p. 856)

reducción de Wolff-Kishner Desoxigenación de una cetona o un aldehído por la conversión a la hidrazona, seguida por un tratamiento con una base fuerte. (p. 856)

reordenamiento de McLafferty En la espectrometría de masas, la pérdida de un fragmento alqueno por un reordenamiento cíclico de un compuesto carbonílico que tiene hidrógenos γ . (p. 817)

semicarbazona Compuesto que contiene el grupo $\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{CONH}_2$, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con semicarbazida. (p. 845)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 18

1. Nombrar las cetonas y los aldehídos, y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Interpretar los espectros IR, de RMN, UV y de masas de las cetonas y los aldehídos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
3. Escribir las ecuaciones para las síntesis de cetonas y aldehídos a partir de alcoholes, alquenos, alquinos, ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácidos, ditianos y compuestos aromáticos.
4. Proponer síntesis efectivas de un paso y multipasos de cetonas y aldehídos.
5. Predecir los productos de las reacciones de cetonas y aldehídos con los siguientes tipos de compuestos, y dar los mecanismos dónde sea apropiado.
 - (a) agentes reductores de hidruro; reactivos de Clemmensen y de Wolff-Kishner
 - (b) reactivos de Grignard y organolitio
 - (c) iluros de fósforo
 - (d) agua
 - (e) cianuro de hidrógeno
 - (f) amoniaco y aminas primarias
 - (g) hidroxilamina y derivados de hidracina
 - (h) alcoholes
 - (i) agentes oxidantes
6. Utilizar su conocimiento de los mecanismos de las reacciones de cetonas y aldehídos para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que nunca ha visto hasta ahora.
7. Mostrar cómo convertir las cetonas y los aldehídos a otros grupos funcionales.
8. Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis multipasos efectivas utilizando cetonas y aldehídos como intermediarios y protegiendo el grupo carbonilo si es necesario.

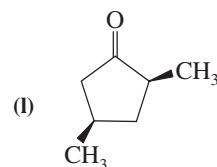
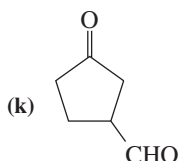
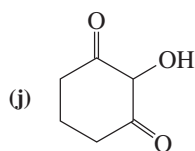
Problemas de estudio

18-38 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| (a) cetona | (b) aldehído | (c) forma enólica | (d) cianohidrina |
| (e) imina | (f) hidrato | (g) carbinolamina | (h) oxima |
| (i) fenilhidrazona | (j) derivado de 2,4-DNF | (k) semicarbazona | (l) acetal |
| (m) reacción de Wittig, iluro | (n) acetal etilénico | (o) hemiacetal | (p) prueba de Tollens |
| (q) reducción de Wolff-Kishner | (r) reducción de Clemmensen | (s) ketal | (t) ditiano |

18-39 Nombre las cetonas y aldehídos siguientes. Cuando sea posible, dé un nombre común y un nombre IUPAC.

- | | | |
|---|---|---|
| (a) $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ | (b) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | (c) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CHO}$ |
| (d) PhCOPh | (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ | (f) CH_3COCH_3 |
| (g) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ | (h) $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ | (i) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ |



18-40 Clasifique los siguientes compuestos carbonílicos en orden creciente de la constante de equilibrio para la hidratación:

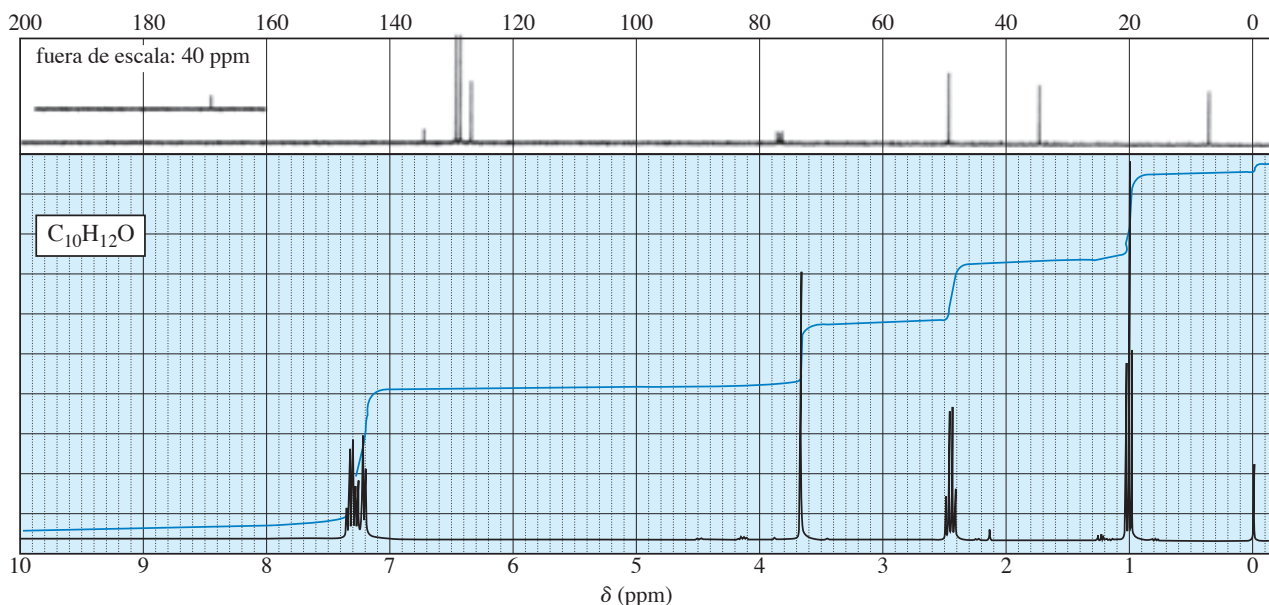


18-41 Represente el espectro de RMN de protón esperado del 3,3-dimetilbutanal.

18-42 Prediga los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en el espectro UV de la 3-metilciclohex-2-enona.

18-43 Un compuesto de fórmula $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ sólo muestra dos absorciones en la RMN de protón: un singlete en 2.67 ppm y en 2.15 ppm. Estas absorciones tienen áreas en la relación 2:3. El espectro IR muestra una absorción intensa en 1708 cm^{-1} . Proponga una estructura para este compuesto.

18-44 A continuación se muestra el espectro de RMN de protón de un compuesto de fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$. Este compuesto reacciona con una disolución ácida de 2,4-dinitrofenilhidracina para formar un derivado cristalino, pero da una prueba de Tollens negativa. Proponga una estructura para este compuesto y dé asignaciones de los picos que representen las absorciones en el espectro.



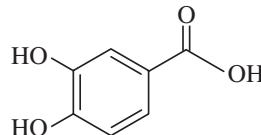
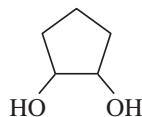
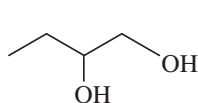
18-45 Los siguientes compuestos experimentan el reordenamiento de McLafferty en el espectrómetro de masas. Prediga las masas de los fragmentos cargados resultantes.

(a) pentanal

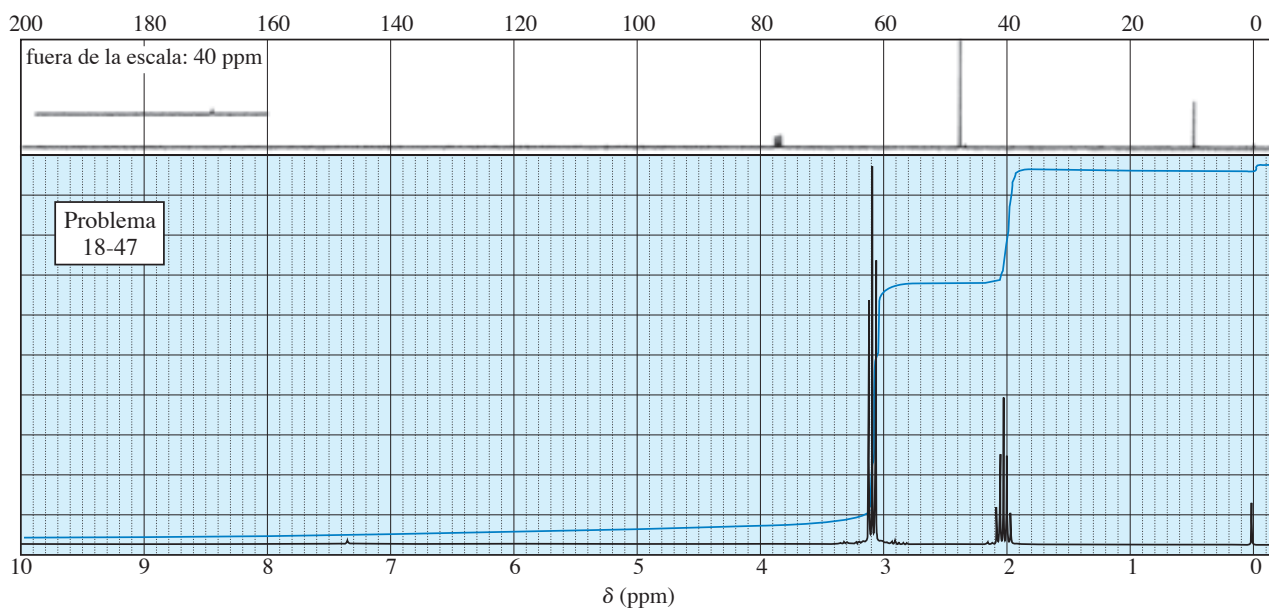
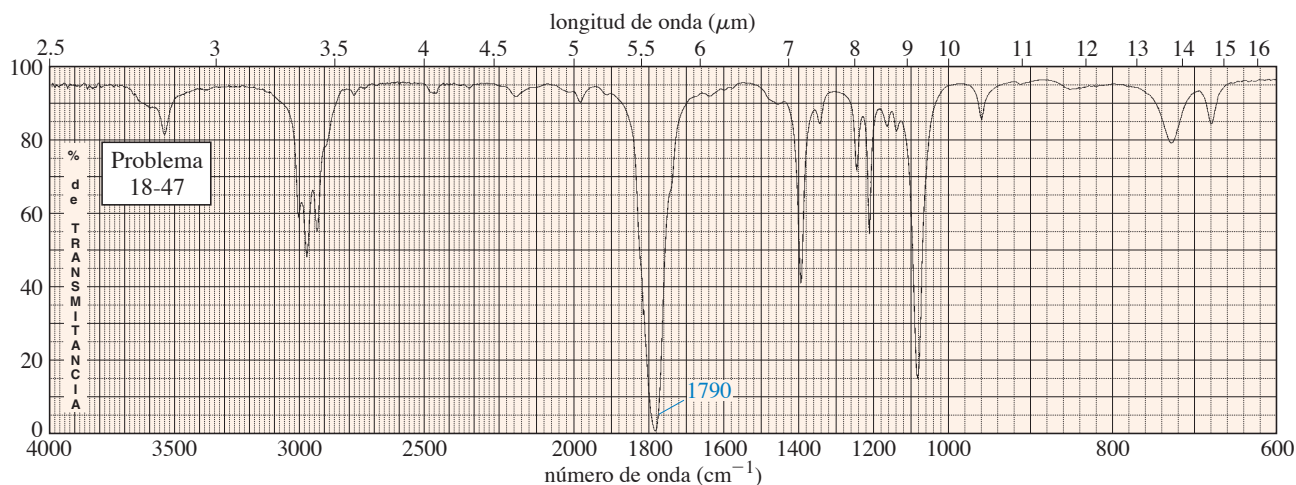
(b) 3-metilhexan-2-ona

(c) 4-metilhexan-2-ona

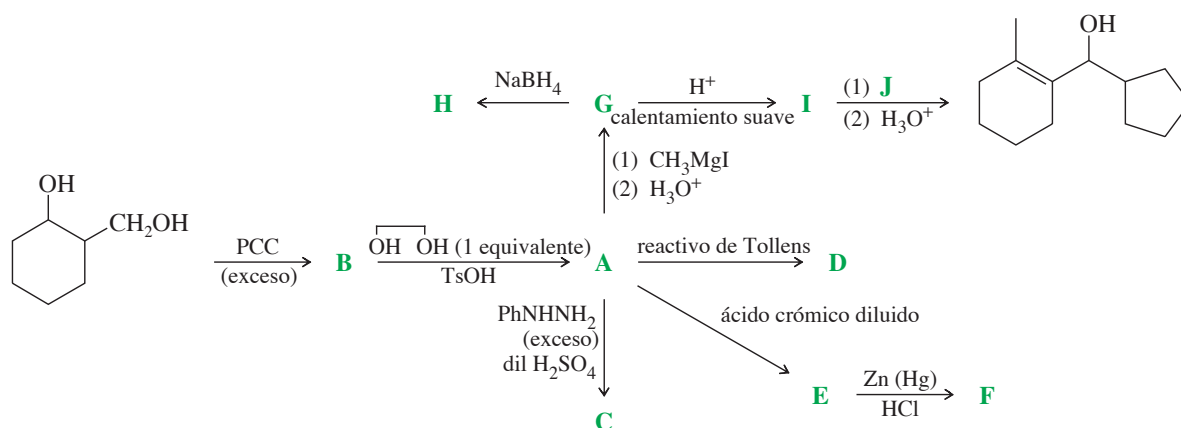
18-46 Los acetales pueden actuar como grupos protectores para los 1,2-dioles, al igual que para los aldehídos y cetonas. Cuando el acetal se forma a partir de la acetona y el diol, se le llama acetono. Muestre los acetono formados a partir de estos dioles con acetona en una catálisis ácida.



18-47 Un compuesto desconocido da un ion molecular de $m/z = 70$ en el espectro de masas. Reacciona con clorhidrato de semicarbazida para formar un derivado cristalino, pero da una prueba negativa de Tollens. A continuación se muestran los espectros de RMN e IR. Proponga una estructura para este compuesto, y asigne los picos que representen las absorciones en los espectros. Explique por qué la señal en 1790 cm^{-1} en el espectro IR aparece a una frecuencia inusual.

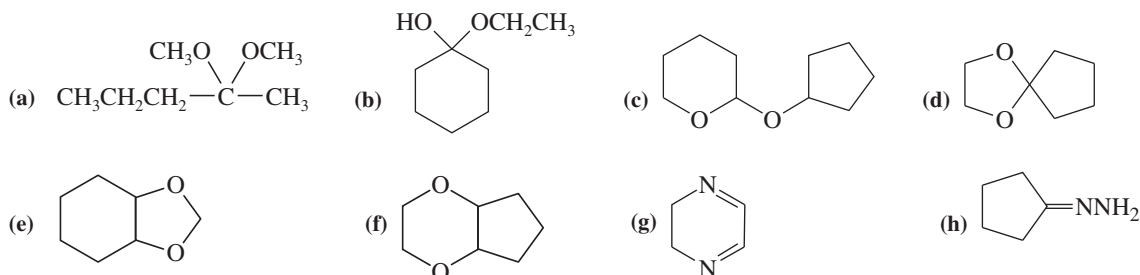


- 18-48** El siguiente problema mostrado en el mapa de ruta se centra en la estructura y las propiedades de **A**, un intermediario clave en estas reacciones. Proporcione las estructuras para los compuestos **A** a **J**.

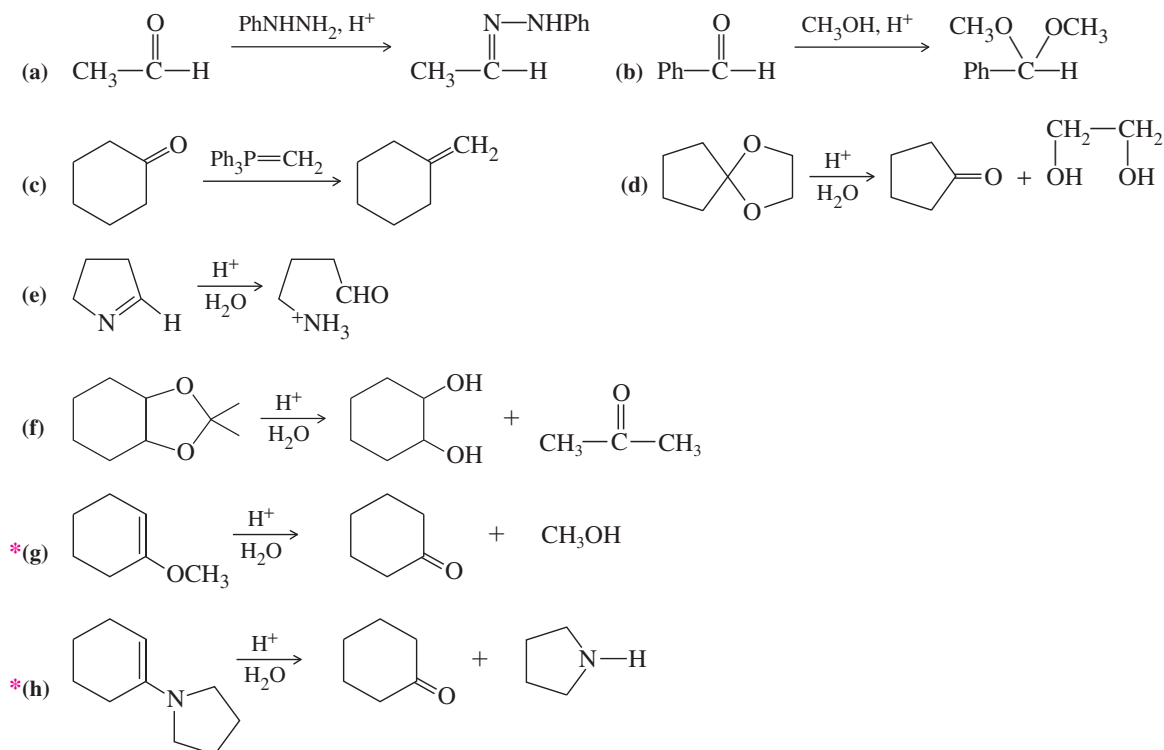


18-49 Para cada compuesto

1. Nombre el grupo funcional.
2. Muestre qué compuesto (o compuestos) resulta a partir de una hidrólisis completa.

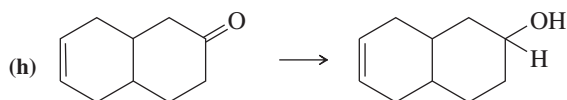
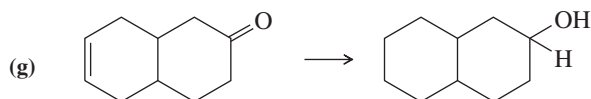
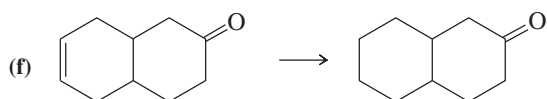
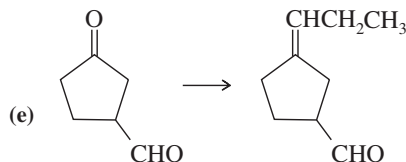
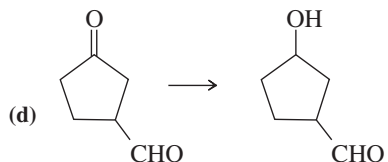
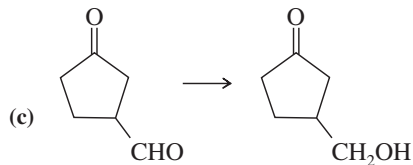
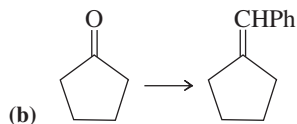


18-50 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

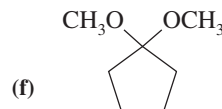
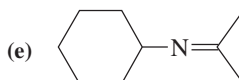
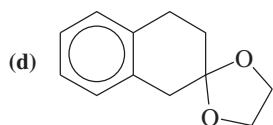
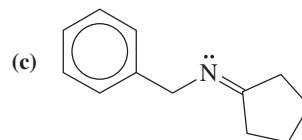
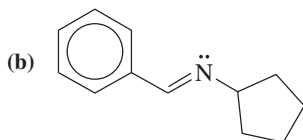
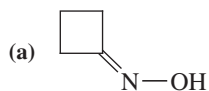


18-51 Muestre cómo podría llevar a cabo las siguientes síntesis de manera eficiente y con un buen rendimiento. Podría utilizar cualquier reactivo necesario.

(a) acetaldehído $\longrightarrow$ ácido láctico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$



18-52 Muestre cómo sintetizaría los siguientes derivados a partir de los compuestos carbonílicos apropiados.



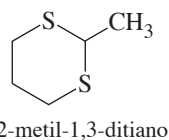
18-53 Dibuje las estructuras para los siguientes derivados.

- (a) la 2,4-dinitrofenilhidrazona del benzaldehído
 (c) oxima de ciclopropanona
 (e) el acetal dimetílico del acetaldehído
 (g) el isómero (*E*) de la etilimina de la propiofenona

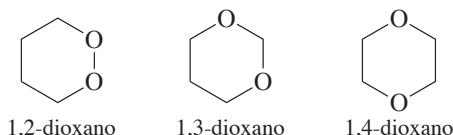
- (b) la semicarbazona de la ciclobutanona
 (d) el cetal etilénico de la hexan-3-ona
 (f) el hemiacetal metílico del formaldehído
 (h) el ditiano tioacetal del propanal

18-54 La sección 18-8 cubre la síntesis de aldehídos y cetonas utilizando el 1,3-ditiano como un grupo carbonilo enmascarado (el tioacetal del grupo carbonilo). Como los acetales (oxígeno), los tioacetales se hidrolizan en un ácido diluido. Sin embargo, los tioacetales son un poco más estables, y con frecuencia se adicionan sales mercurícas (Hg^{2+}) como un ácido de Lewis específico para promover la hidrólisis.

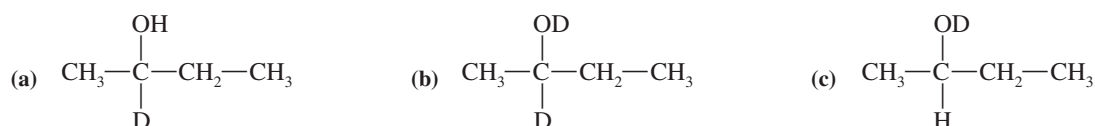
- (a) Muestre cómo formaría el 2-metil-1,3-ditiano a partir del 1,3-ditiano.
 (b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del 2-metil-1,3-ditiano.
 (c) Proponga un mecanismo de cómo el Hg^{2+} podría asistir la hidrólisis.



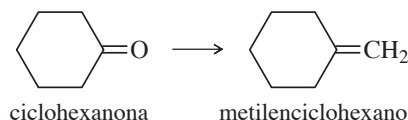
- 18-55** Existen tres isómeros del dioxano: 1,2-dioxano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano. Uno de estos actúa como un éter y es un disolvente excelente para las reacciones de Grignard. Otro es potencialmente explosivo cuando se calienta. El tercero se hidroliza con rapidez en una disolución ácida. Muestre cuál isómero actúa como un éter sencillo y explique por qué uno de ellos es potencialmente explosivo. Proponga un mecanismo para la hidrólisis con ácido del tercer isómero.



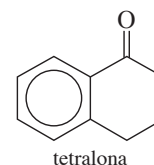
- 18-56** Proponga los productos formados cuando la ciclohexanona reacciona con los siguientes reactivos.
- | | |
|--|--|
| (a) $\text{CH}_3\text{NH}_2, \text{H}^+$ | (b) CH_3OH en exceso, H^+ |
| (c) hidroxilamina y un ácido débil | (d) etilenglicol y ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| (e) fenilhidracina y un ácido débil | (f) PhMgBr y después H_3O^+ diluido |
| (g) reactivo de Tollens | (h) acetiluro de sodio, después H_3O^+ diluido |
| (i) hidracina, después calor, KOH fundido | (j) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ |
| (k) cianuro de sodio | (l) hidrólisis ácida del producto de (k) |
- 18-57** El NaBH_4 y el NaBD_4 existen de manera comercial y el D_2O es común y económico. Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos marcados, comenzando con la butan-2-ona.



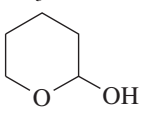
- 18-58** Cuando el LiAlH_4 reduce a la 3-metilciclopentanona, la mezcla producida contiene 60% de *cis*-3-metilciclopentanol y 40% de *trans*-3-metilciclopentanol. Utilice sus modelos y dibuje tres representaciones tridimensionales para explicar esta preferencia por el isómero *cis*.
- 18-59** La reacción de Wittig es útil para producir enlaces dobles en posiciones menos estables. Por ejemplo, la siguiente transformación se logra con facilidad utilizando una reacción de Wittig.

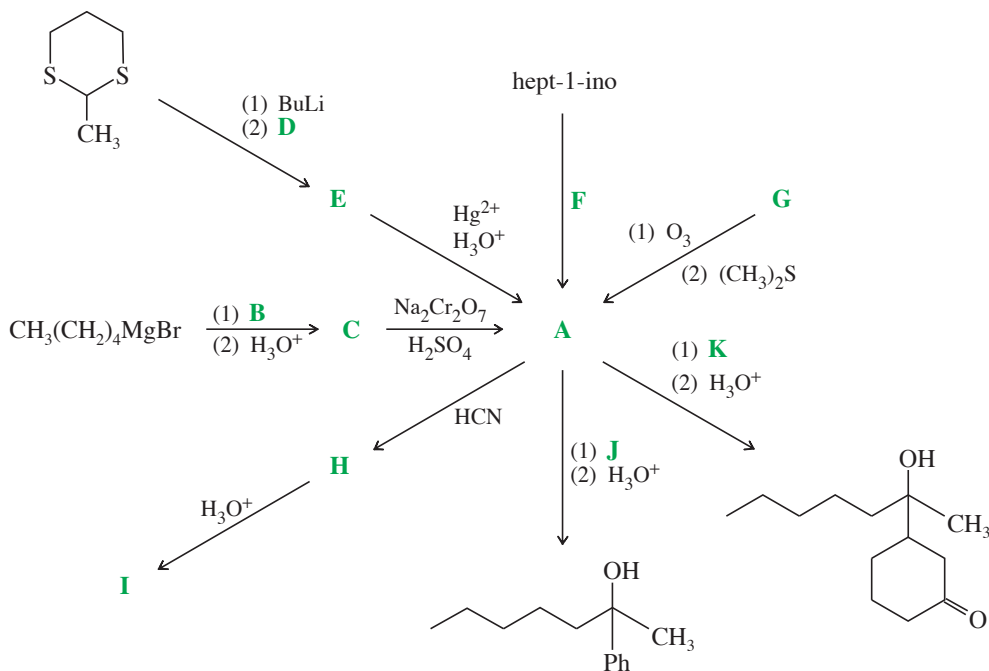


- (a) Muestre cómo utilizaría una reacción de Wittig para hacer esto.
 (b) Muestre cómo podría hacer esto *sin* utilizar una reacción de Wittig y explique por qué la reacción de Wittig es una síntesis mucho mejor.
- 18-60** Muestre cómo lograría las siguientes síntesis.
- | | |
|--|---|
| (a) benceno $\longrightarrow$ <i>n</i> -butilbenceno | (b) benzonitrilo $\longrightarrow$ propiofenona |
| (c) benceno $\longrightarrow$ <i>p</i> -metoxibenza | (d) $\text{Ph}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH} \longrightarrow$ |

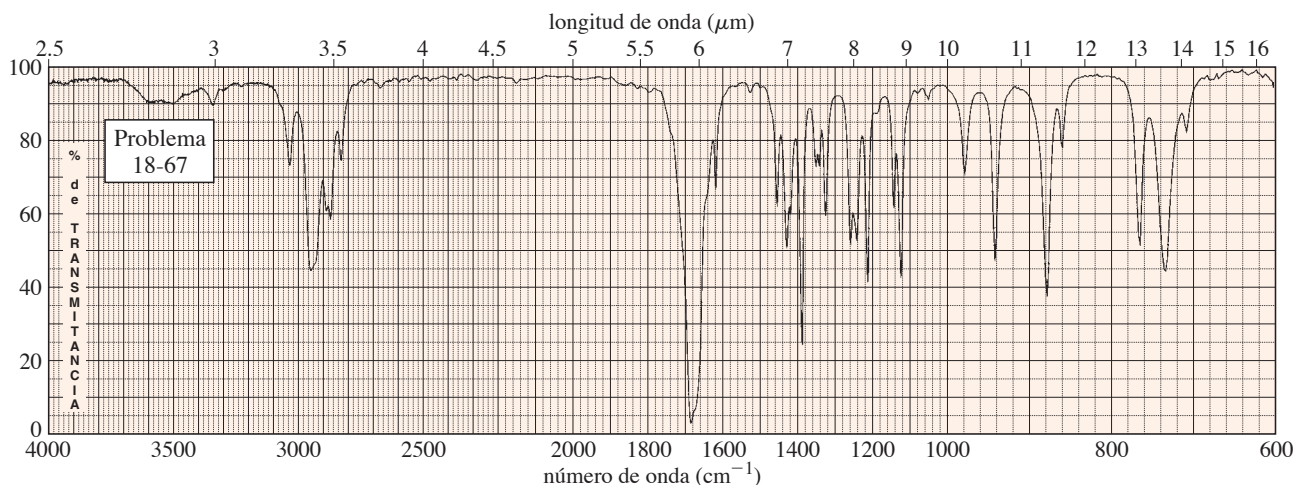


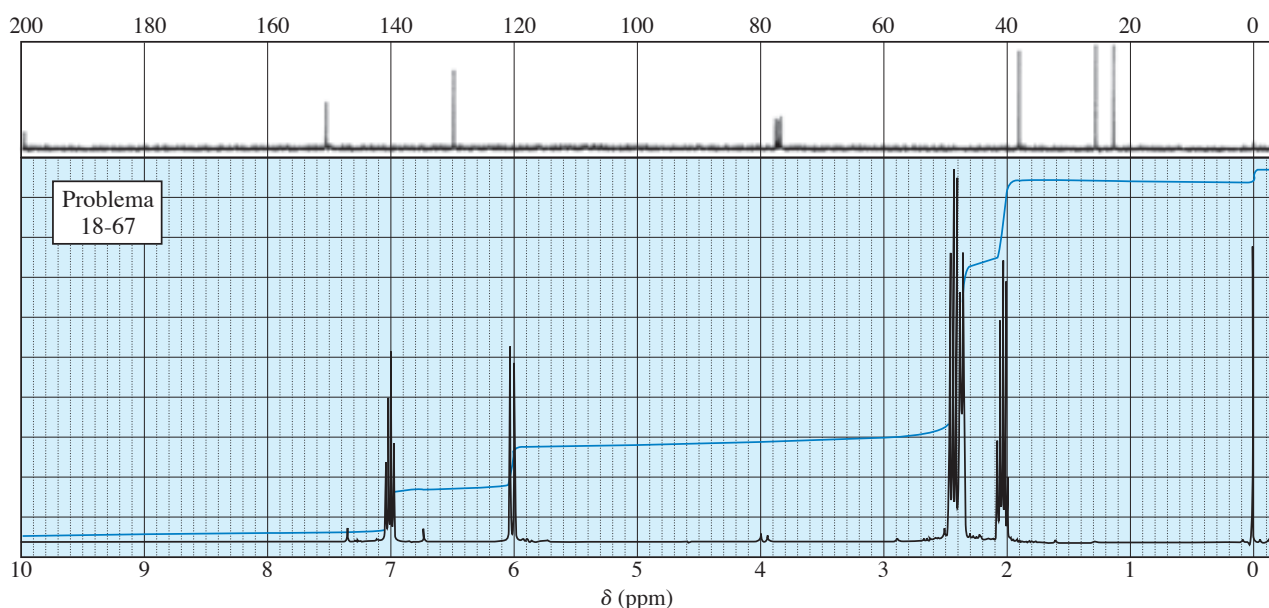
- 18-61** Prediga los productos formados cuando el ciclohexanocarbaldehído reacciona con los siguientes reactivos.
- | | | |
|--|-------------------------------------|---|
| (a) PhMgBr , después H_3O^+ | (b) reactivo de Tollens | (c) semicarbazida y un ácido débil |
| (d) etanol en exceso y un ácido | (e) 1,3-propanoditíol, H^+ | (f) amalgama de zinc y un ácido clorhídrico diluido |
- 18-62** Muestre cómo sintetizaría octan-2-ona a partir de cada compuesto. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.
- | | | | |
|--------------------|---|---------------------------|---------------|
| (a) heptanal | (b) oct-1-ino | (c) 1,3-ditiano | (d) 2-octanol |
| (e) heptanoic acid | (f) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CN}$ | (g) 2,3-dimethyl-2-nonene | |
- 18-63** Muestre cómo sintetizaría octanal a partir de cada compuesto. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.
- | | | |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| (a) octan-1-ol | (b) non-1-eno | (c) oct-1-ino |
| (d) 1,3-ditiano | (e) 1-bromohexano | (f) octanoic acid |

- 18-64** La hidratación de los alquinos (por medio de la oximercuración) sólo da buenos rendimientos de compuestos sencillos con alquinos simétricos o terminales. Muestre qué productos se formarían a partir de la hidratación de cada compuesto.
- (a) hex-3-ino (b) hex-2-ino (c) hex-1-ino
(d) ciclodecino (e) 3-metilciclodecino
- 18-65** ¿Cuáles de los siguientes compuestos darían una prueba de Tollens positiva? (Recuerde que la prueba de Tollens involucra condiciones acuosas básicas moderadas).
- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ (c) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHOH}$
(d) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_3$ (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (f) 
- 18-66** La resolución del siguiente problema mostrado en el mapa de ruta depende de cómo determinar la estructura de **A**, el intermediario clave. Proporcione estructuras para los compuestos **A** a **K**.

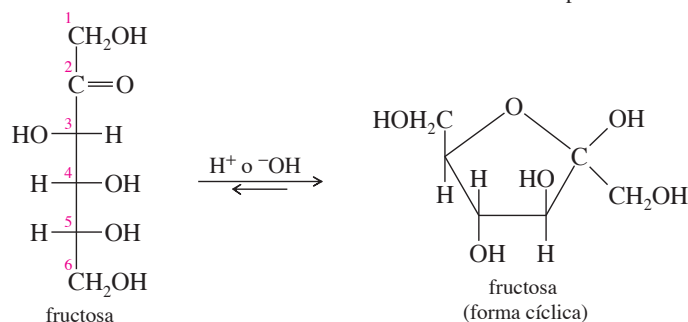


- 18-67** El espectro UV de un compuesto desconocido muestra valores de $\lambda_{\text{máx}}$ en 225 nm ($\epsilon = 10,000$) y en 318 nm ($\epsilon = 40$). El espectro de masas muestra un ion molecular en $m/z = 96$ y un pico base prominente en $m/z = 68$. A continuación se presentan los espectros IR y de RMN. Proponga una estructura y muestre cómo su estructura corresponde con las absorciones observadas. Proponga una fragmentación favorable para explicar el pico base MS en $m/z = 68$ (pérdida del C_2H_4).

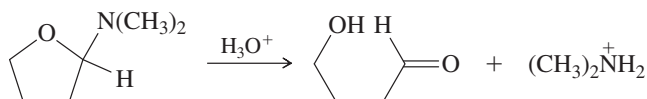




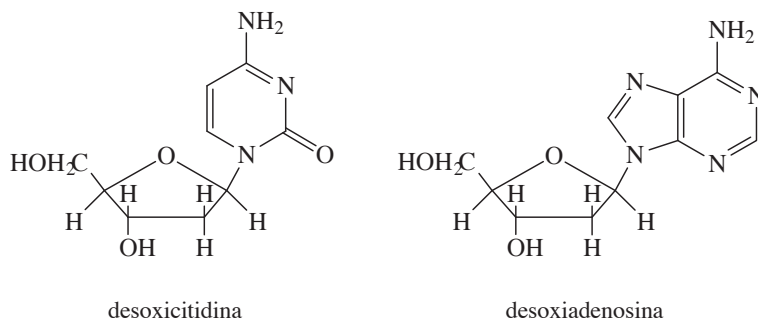
- 18-68** En la página 850 se muestran dos estructuras para el azúcar **glucosa**. La interconversión de las formas de cadena abierta y del hemiacetal cíclico es catalizada por cualquier ácido o base.
- (a) Proponga un mecanismo para la ciclación si se usa una catálisis ácida.
- (b) El hemiacetal cíclico es más estable que la forma de cadena abierta, por lo que muy poco de la forma de cadena abierta está presente en el equilibrio. ¿Una disolución acuosa de la glucosa reducirá el reactivo de Tollens y dará una prueba de Tollens positiva? Explique.
- 18-69** A continuación se muestran dos estructuras del azúcar **fructosa**. La estructura cíclica predomina en una disolución acuosa.



- (a) Numere los átomos de carbono en la estructura cíclica. ¿Cuál es el grupo funcional en C2 en la forma cíclica?
- (b) Proponga un mecanismo para la ciclación si se usa una catálisis ácida.
- *18-70** (a) Los aminoacetales sencillos se hidrolizan de manera rápida y con facilidad en un ácido diluido. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del siguiente aminoacetal:

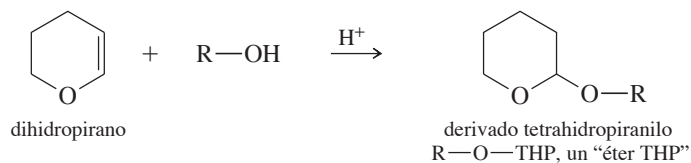


- (b) Los nucleósidos que conforman el ADN tienen anillos heterocíclicos unidos a la desoxirribosa por medio de un grupo funcional aminoacetal. Indique los enlaces aminoacetal en la desoxicitidina y la desoxiadenosina.

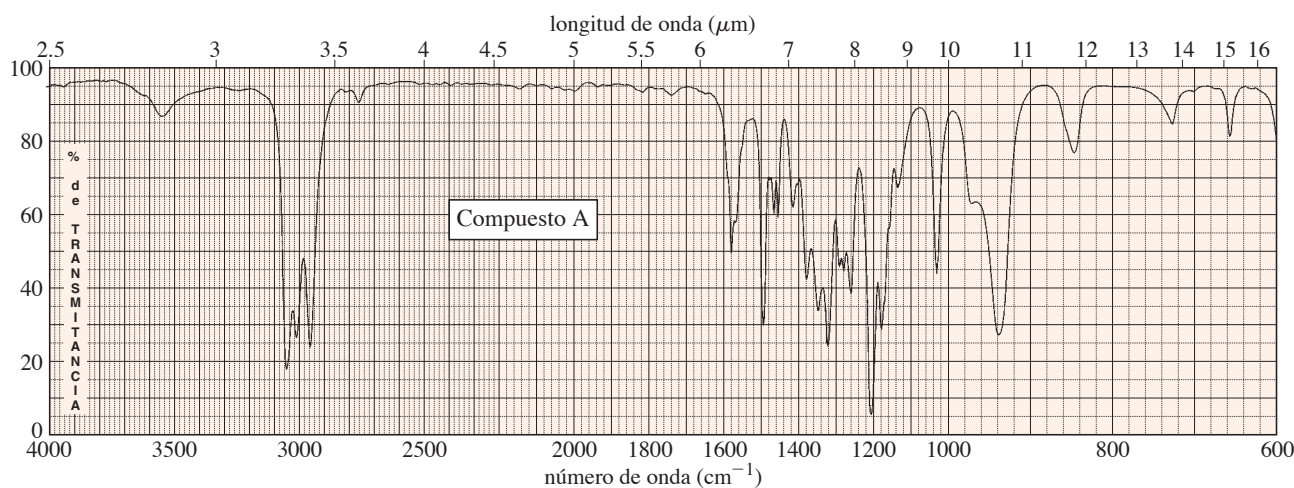


- (c) La estabilidad de nuestro código genético depende de la estabilidad del ADN. Somos afortunados de que los enlaces aminoacetal del ADN no se rompan con facilidad. Muestre por qué su mecanismo para el inciso (a) no funciona tan bien con la desoxicitidina y la desoxiadenosina.

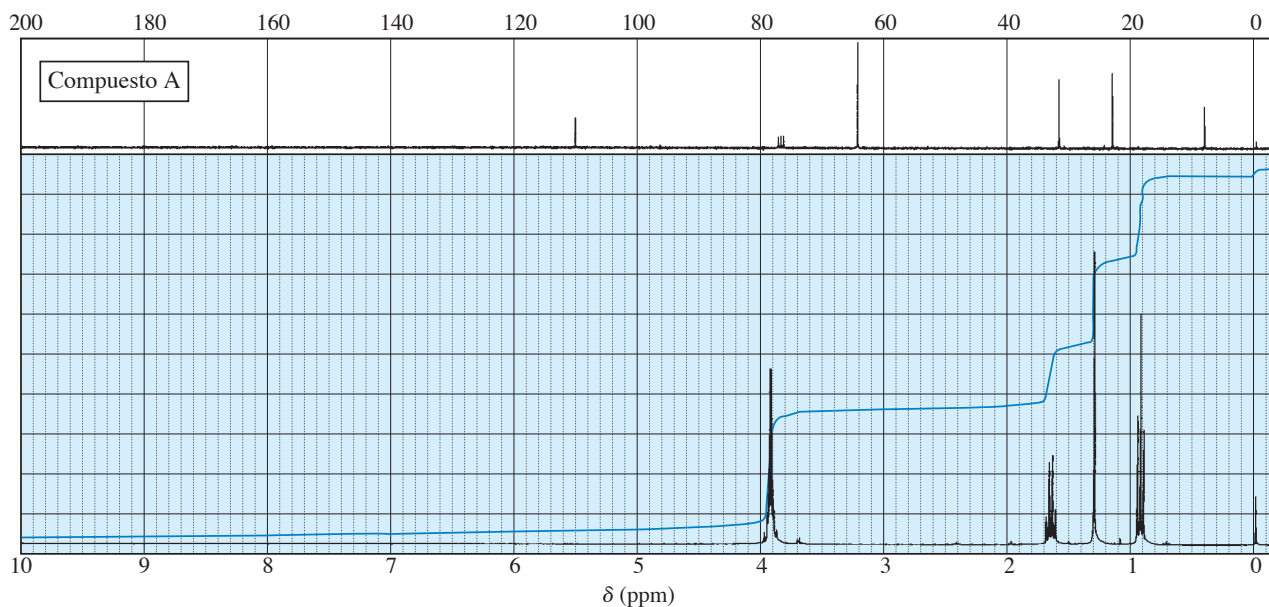
- *18-71** Una síntesis de un ditiano puede convertir a un aldehído en una cetona. El aldehído primero se convierte a su derivado ditiano, el cual se desprotona y se alquila. Una hidrólisis catalizada con cloruro mercuríco forma la cetona. Muestre cómo podría utilizarse esta técnica para convertir benzaldehído a bencilfenilcetona.
- *18-72** En una catálisis ácida, un alcohol reacciona con dihidropirano para formar el derivado tetrahidropiraniilo (llamado “éter THP”) del alcohol.



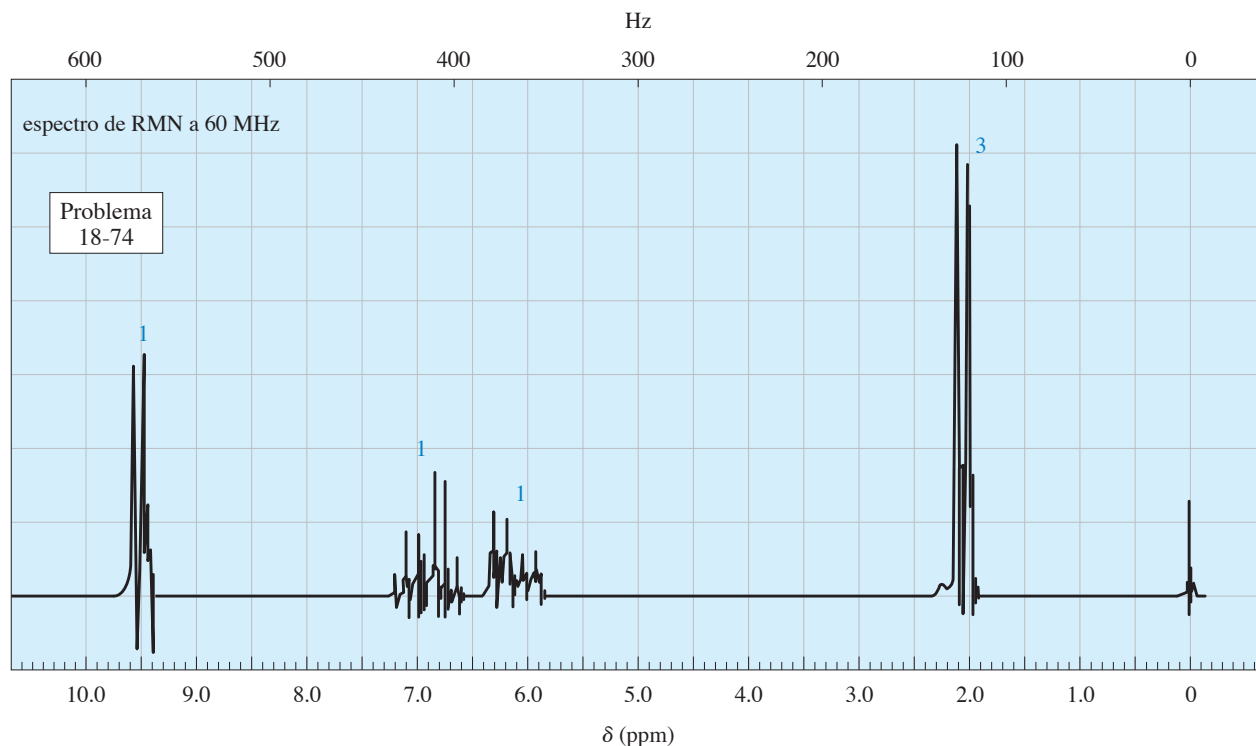
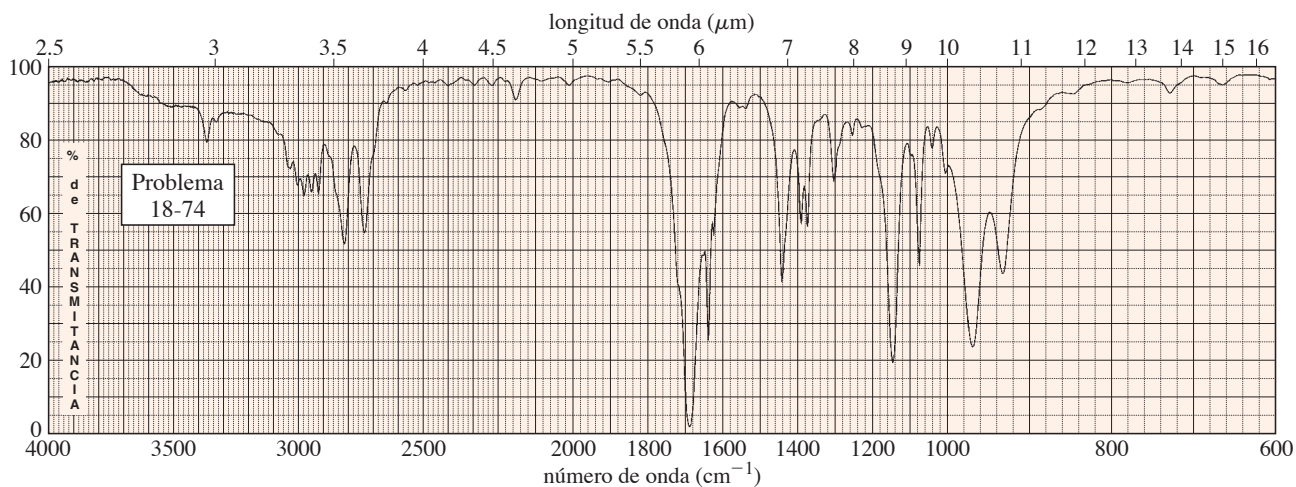
- (a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
- (b) El “éter THP” no es un éter. ¿Cuál es el grupo funcional que en realidad contiene? ¿Cómo reaccionará en condiciones básicas y en condiciones ácidas?
- (c) Proponga un mecanismo para la hidrólisis del derivado THP en un ácido acuoso diluido y prediga los productos.
- *18-73** El espectro de masas del compuesto desconocido **A** muestra un ion molecular en $m/z = 116$ y picos prominentes en $m/z = 87$ y $m/z = 101$. Su espectro UV no muestra máximos superiores a 200 nm. A continuación se dan los espectros IR y de RMN de **A**. Cuando **A** se lava con un ácido acuoso diluido, se extrae en diclorometano y se evapora el disolvente, forma un producto **B**. **B** muestra una señal intensa de grupo carbonilo en 1715 cm^{-1} en el espectro IR y un máximo débil en 274 nm ($\epsilon = 16$) en el espectro UV. El espectro de masas de **B** muestra un ion molecular de m/z 72.
- (a) Determine las estructuras de **A** y **B**, y muestre la fragmentación para representar los picos en m/z 87 y 101.

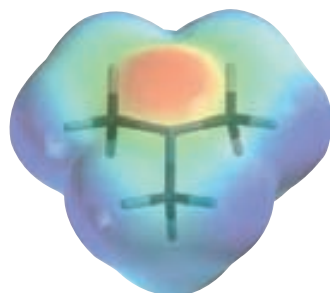


- (b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido de **A** a **B**.



- *18-74** (Una historia verdadera). El conserje del departamento de química estaba limpiando el laboratorio de química orgánica cuando una botella sin etiqueta se cayó de una repisa y se rompió en el piso, dejando un charco de un líquido volátil. El conserje comenzó a limpiar el charco, pero lo sobrecogió un ardor en sus ojos y la sensación de tener un taladro eléctrico clavándosele en su nariz. Abandonó el cuarto y llamó al departamento de bomberos, quien utilizó un equipo de respiración para poder entrar y limpiar la sustancia química. Se les pidió a tres estudiantes que identificarán rápidamente la sustancia química para que el conserje pudiera ser atendido y la sustancia química pudiera manejarse de manera apropiada. Los estudiantes tomaron los espectros IR y de RMN, los cuales se muestran a continuación. El espectro UV mostró valores de $\lambda_{\text{máx}}$ en 220 nm ($\epsilon = 16,000$) y en 314 nm ($\epsilon = 65$). El espectrómetro de masas estaba descompuesto, por lo que no se disponía de la masa molecular. Determine la estructura de este compuesto desagradable y muestre cómo concuerda su estructura con los espectros.



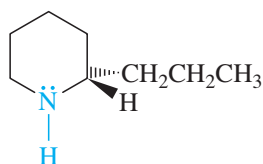


Mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

AMINAS

19-1

Introducción

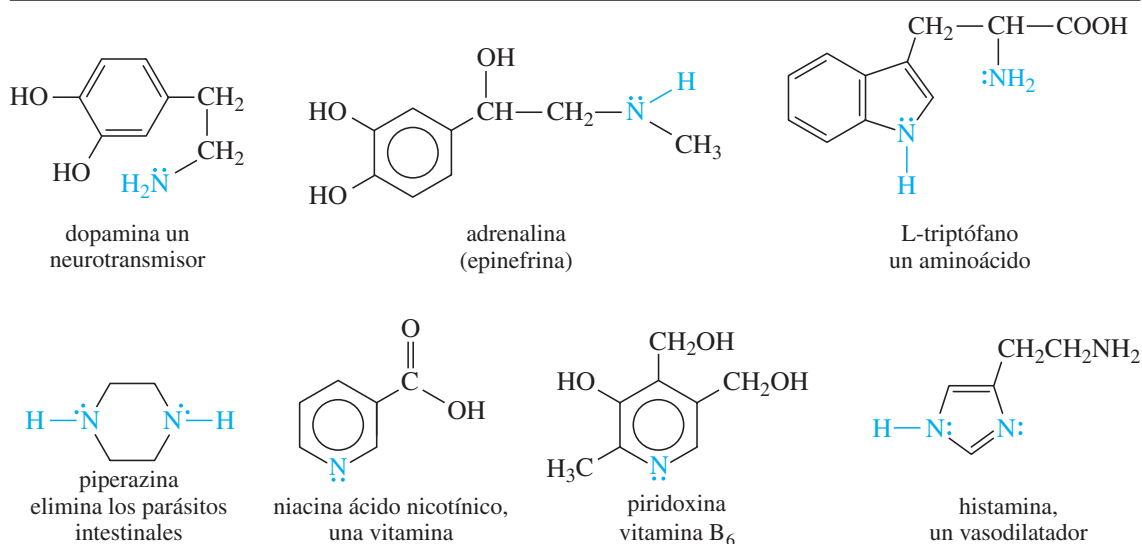


(S)-coniina

Las **aminas** son derivados orgánicos del amoníaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno.

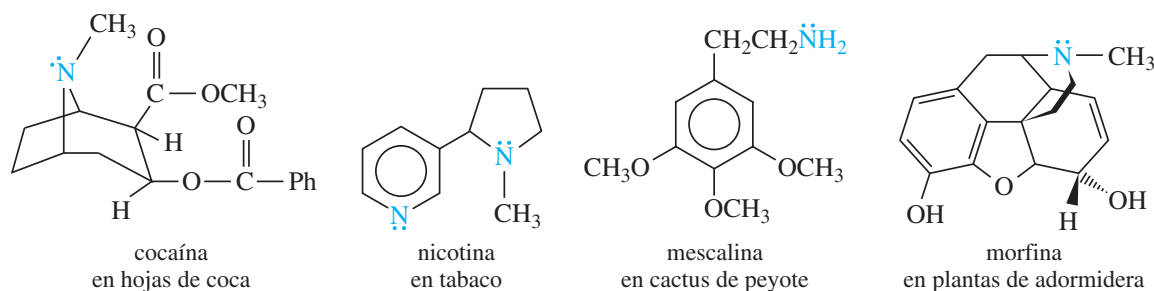
Como sustancias, las aminas incluyen algunos de los compuestos biológicos más importantes. Las aminas tienen muchas funciones en los organismos vivos, como la biorregulación, neurotransmisión y defensa contra los depredadores. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas aminas se usan como fármacos y medicinas. En la figura 19-1 se muestran las estructuras y usos de algunas aminas importantes biológicamente activas.

Los *alcaloides* son un grupo importante de aminas biológicamente activas, la mayoría sintetizadas por plantas para protegerlas de que sean devoradas por insectos y otros animales. La figura 19-2 muestra las estructuras de algunos alcaloides representativos. Aunque algunos alcaloides se usan para fines medicinales (principalmente como analgésicos), todos son tóxicos y causan la muerte si se consumen en grandes cantidades. Los griegos eligieron el alcaloide coniina (o cicutina) para matar a Sócrates, aunque la morfina, la nicotina o la cocaína pudieron haber servido de igual manera.



■ FIGURA 19-1

Ejemplos de algunas aminas biológicamente activas.



■ FIGURA 19-2

Algunos alcaloides representativos.

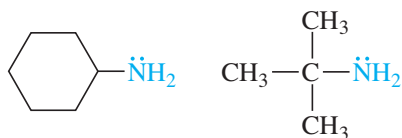
Casos leves de envenenamiento por alcaloides pueden producir efectos fisiológicos como tranquilidad, euforia o alucinaciones. Las personas que buscan estos efectos con frecuencia se vuelven adictas a los alcaloides. Esta adicción a menudo termina en muerte. Las estimaciones actuales son superiores a 400,000 muertes por año debidas a la adicción a los alcaloides en los Estados Unidos de América, incluyendo alcaloides naturales como la nicotina y cocaína, y alcaloides sintéticos como la metanfetamina. La mayoría de estas muertes son resultado de la adicción a la nicotina en el tabaco, una adicción muy difícil de superar.

Las aminas se clasifican como **primarias** (1°), **secundarias** (2°) o **terciarias** (3°), correspondiendo a uno, dos o tres grupos alquilo o arilo enlazados al nitrógeno. En una amina heterocíclica, el átomo de nitrógeno es parte de un anillo alifático o aromático.

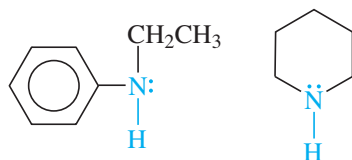
19-2

Nomenclatura de las aminas

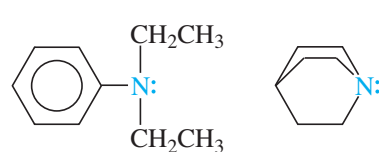
Aminas primarias (1°)



Aminas secundarias (2°)

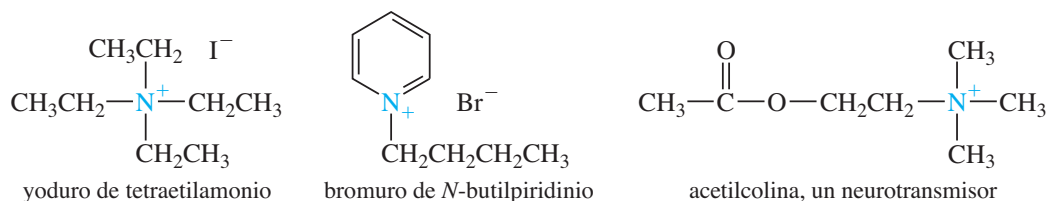


Aminas terciarias (3°)



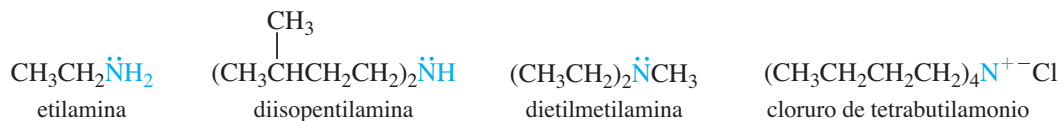
ciclohexilamina (1°) *ter*-butilamina (1°) *N*-etilanolina (2°) piperidina (2°) *N,N*-dietilanolina (3°) quinuclidina (3°)

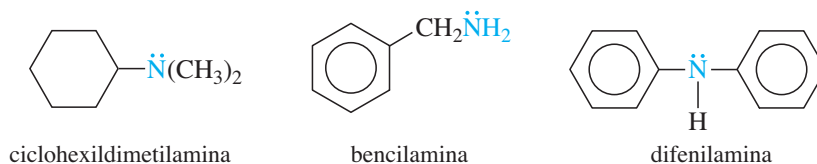
Las **sales de amonio cuaternario** tienen cuatro alquilo o arilo enlazados a un átomo de nitrógeno. El átomo de nitrógeno tiene una carga positiva, justo como las sales de amonio sencillas como el cloruro de amonio. Los siguientes son ejemplos de sales (4°) de amonio cuaternario.



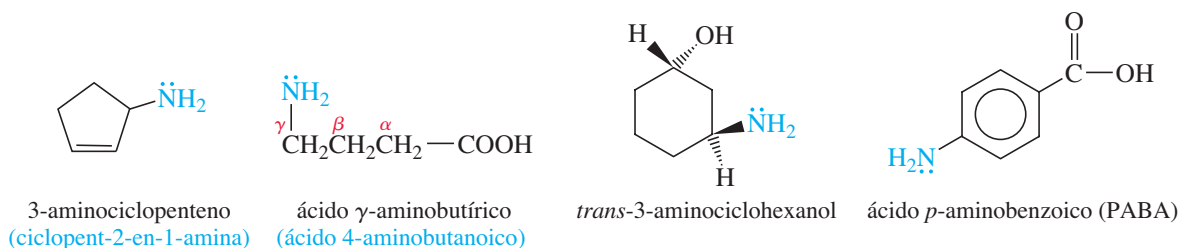
19-2A Nombres comunes

Los nombres comunes de las aminas se forman a partir de los nombres de los grupos alquilo enlazados al nitrógeno, seguidos por el sufijo *-amina*. Los prefijos *di-*, *tri-*, y *tetra-* se usan para describir dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos.

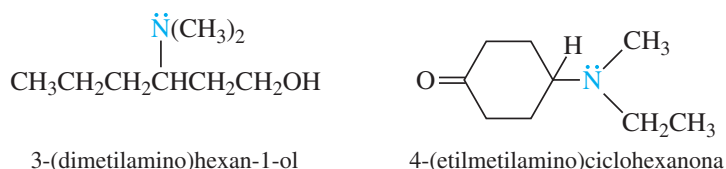




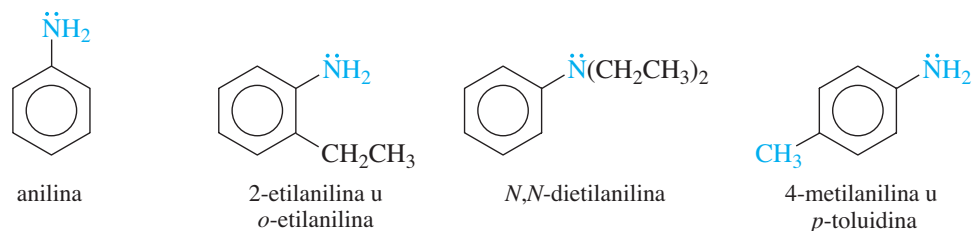
En la nomenclatura de aminas con estructuras más complicadas, al grupo —NH_2 se le llama grupo **amino**. Éste se trata como cualquier otro sustituyente, con un número u otro símbolo indicando su posición en el anillo o en la cadena de carbonos.



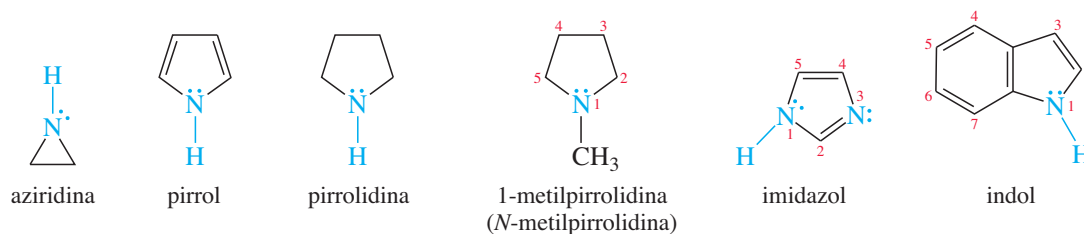
Con el uso de este sistema, las aminas secundarias y terciarias se nombran clasificando el átomo de nitrógeno (junto con sus grupos alquilo) como un grupo alquilamino. El grupo alquilo más largo o más complicado se toma como la estructura base.

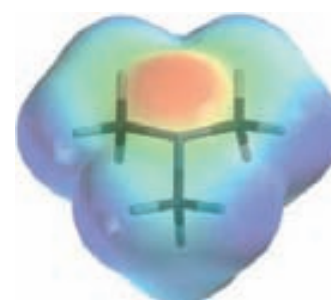
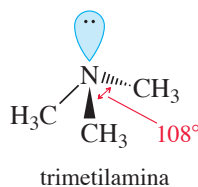
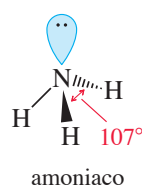


Las aminas aromáticas y heterocíclicas por lo general son conocidas con nombres históricos. Por ejemplo, la fenilamina se llama *anilina*, y sus derivados se nombran como derivados de anilina.



En la sección 16-9 se consideró a los heterociclos del nitrógeno. Los nombres y las estructuras de algunos heterociclos comunes se muestran aquí. A los heteroátomos se les asigna por lo general la posición número 1.





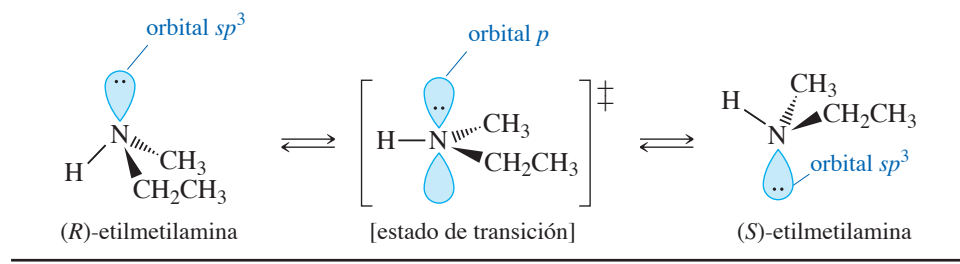
mapa de potencial electrostático para la trimetilamina

El mapa de potencial electrostático para la trimetilamina muestra cómo los electrones no enlazados proporcionan una elevación de la región roja (potencial altamente negativo) arriba del átomo de nitrógeno piramidal.

Una amina tetraédrica con tres sustituyentes diferentes (y un par de electrones no enlazados) no se superpone con su imagen especular, y aparece un centro de quiralidad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no podemos resolverlo como una amina en sus dos enantiómeros debido a que éstos se interconvierten con rapidez (vea la figura 19-3). Esta interconversión tiene lugar por la **inversión del nitrógeno**, en el cual el par de electrones no enlazados se mueve de un lado de la molécula al otro. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^2 en el estado de transición y los electrones no enlazados ocupan un orbital p . Éste es un estado de transición bastante estable, reflejado por la energía de activación pequeña de alrededor de 25 kJ/mol (6 kcal/mol). En la figura 19-3 se muestra la interconversión de la (*R*)- y (*S*)-etilmetilamina. En la nomenclatura de los enantiómeros de las aminas quirales, se usa la convención de Cahn-Ingold-Prelog (sección 5-3), con el par de electrones no enlazados teniendo la prioridad más baja.

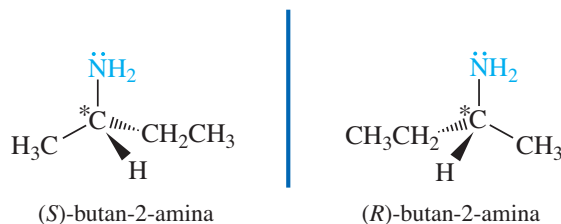
FIGURA 19-3

La inversión del nitrógeno interconvierte los dos enantiómeros de una amina quiral sencilla. El estado de transición es una estructura plana, con hibridación sp^2 con el par de electrones no enlazados en un orbital p .

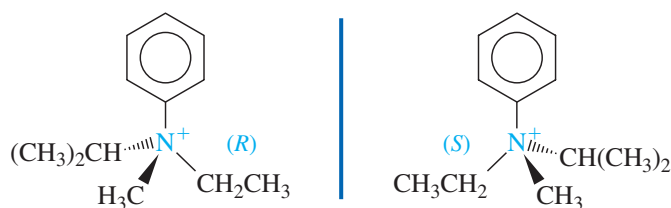


Aunque la mayoría de las aminas sencillas no pueden resolverse en enantiómeros, varios tipos de aminas quirales sí pueden.

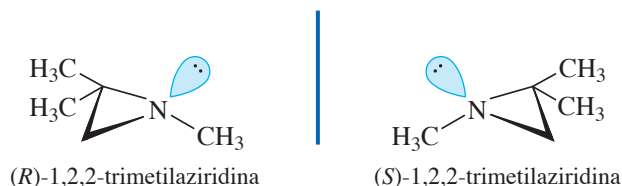
1. *Aminas con quiralidad a partir de la presencia de átomos de carbono asimétricos.* La mayoría de las aminas quirales entran en este grupo. La inversión del nitrógeno es irrelevante debido a que el nitrógeno no es el centro de quiralidad. Por ejemplo, la butan-2-amina puede resolverse en sus enantiómeros debido a que el grupo but-2-ilo es quiral.



2. *Sales de amonio cuaternario con átomos de nitrógeno asimétricos.* La inversión de la configuración no es posible debido a que no hay un par de electrones no enlazados que experimente la inversión del nitrógeno. Por ejemplo, las sales del etilisopropilmetilaminio pueden resolverse en sus enantiómeros.



3. Aminas que no pueden alcanzar el estado de transición con hibridación sp^2 para la inversión del nitrógeno. Por ejemplo, si el átomo de nitrógeno está contenido en un anillo pequeño, éste no puede alcanzar los ángulos de enlace de 120° que facilitan la inversión. Cuando un compuesto tiene una energía de activación más alta para la inversión, ésta última es lenta y los enantiómeros pueden resolverse. Las aziridinas quirales (anillos de tres miembros que contienen un nitrógeno) con frecuencia pueden resolverse en sus enantiómeros.



PROBLEMA 19-4

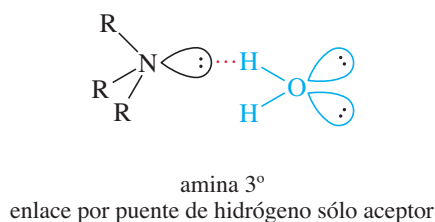
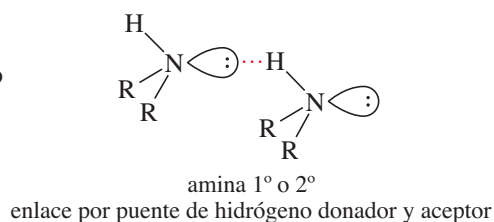
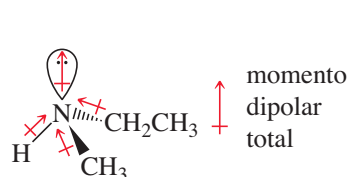
¿Cuáles de las aminas que se presentan a continuación pueden resolverse en sus enantiómeros? En cada caso, explique por qué la interconversión de los enantiómeros podría o no tener lugar.

- (a) *cis*-2-metilciclohexanamina (b) *N*-etil-*N*-metilciclohexanamina
(c) *N*-metilaziridina (d) yoduro de etilmetilanolilinio
(e) yoduro de etilisopropilmetilpropilamonio

19-4

Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son muy polares debido a que el gran momento dipolar del par de electrones no enlazado se suma a los momentos dipolares de los enlaces $C \rightarrow N$ y $H \rightarrow N$. Las aminas primarias y secundarias tienen enlaces $N-H$ que les permiten formar enlaces por puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias puras no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno debido a que no tienen enlaces $N-H$. Sin embargo, pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno de las moléculas que tienen enlaces $O-H$ o $N-H$.



Debido a que el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace $N-H$ es menos polar que el enlace $O-H$. Por tanto, las aminas forman enlaces por puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de masas moleculares similares. Las aminas primarias y secundarias tienen puntos de ebullición que son más bajos que los de los alcoholes, pero más altos que los de éteres de masas moleculares similares. Sin enlaces por puentes de hidrógeno, las aminas terciarias tienen puntos de ebullición más bajos que las aminas primarias y secundarias de masas moleculares similares. La tabla 19-1 compara los puntos de ebullición de un éter, un alcohol y aminas de masas moleculares similares.

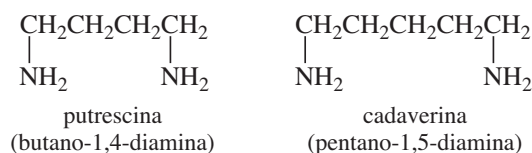
TABLA 19-1

Cómo los enlaces por puente de hidrógeno afectan los puntos de ebullición

Compuesto	pe (°C)	Tipo	Masa molecular
(CH ₃) ₃ N:	3	amina terciaria	59
CH ₃ —O—CH ₂ —CH ₃	8	éter	60
CH ₃ —NH—CH ₂ —CH ₃	37	amina secundaria	59
CH ₃ CH ₂ CH ₂ —NH ₂	48	amina primaria	59
CH ₃ CH ₂ CH ₂ —OH	97	alcohol	60

Todas las aminas, incluso las terciarias, forman enlaces por puente de hidrógeno con los disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes. Por tanto, las aminas tienden a ser solubles en alcoholes y las aminas con masa molecular más baja (hasta aproximadamente seis átomos de carbono) son relativamente solubles en agua. La tabla 19-2 presenta los puntos de fusión, los puntos de ebullición y las solubilidades en agua de algunas aminas aromáticas y alifáticas sencillas.

Quizá la propiedad más evidente de las aminas es su olor característico a pescado podrido. Algunas de las diaminas son particularmente apestosas: las diaminas siguientes tienen nombres comunes que describen estos olores.



PROBLEMA 19-5

Clasifique cada conjunto de compuestos en orden creciente de los puntos de ebullición.

- (a) trietilamina, di-*n*-propilamina, éter *n*-propílico
 (b) etanol, dimetilamina, éter dimetílico
 (c) dietilamina, diisopropilamina, trimetilamina

TABLA 19-2

Puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidades en agua de algunas aminas sencillas

Nombre	Estructura	Masa molecular	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad en H ₂ O
<i>Aminas primarias</i>					
metilamina	CH ₃ NH ₂	31	−93	−7	muy soluble
etilamina	CH ₃ CH ₂ NH ₂	45	−81	17	∞
<i>n</i> -propilamina	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	59	−83	48	∞
isopropilamina	(CH ₃) ₂ CHNH ₂	59	−101	33	∞
<i>n</i> -butilamina	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	73	−50	77	∞
ciclohexilamina	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁ NH ₂	99	−18	134	ligeramente soluble
bencilamina	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	107		185	∞
anilina	C ₆ H ₅ NH ₂	93	−6	184	3.7%
<i>Aminas secundarias</i>					
dimetilamina	(CH ₃) ₂ NH	45	−96	7	muy soluble
dietilamina	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	73	−42	56	muy soluble
di- <i>n</i> -propilamina	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ NH	101	−40	111	ligeramente soluble
diisopropilamina	[(CH ₃) ₂ CH] ₂ NH	101	−61	84	ligeramente soluble
<i>N</i> -metilanilina	C ₆ H ₅ NHCH ₃	107	−57	196	ligeramente soluble
difenilamina	(C ₆ H ₅) ₂ NH	169	54	302	insoluble
<i>Aminas terciarias</i>					
trimetilamina	(CH ₃) ₃ N	59	−117	3.5	muy soluble
tri- <i>n</i> -propilamina	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	101	−115	90	14%
tri- <i>n</i> -propilamina	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₃ N	143	−94	156	ligeramente soluble
<i>N,N</i> -dimetilanilina	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂	121	2	194	1.4%
trifenilamina	(C ₆ H ₅) ₃ N	251	126	225	insoluble

19-5

Basicidad de aminas

$$\text{R}-\text{N}(\text{H})_2 + \text{CH}_3-\text{I} \longrightarrow \text{R}-\text{N}^+(\text{H})_3 + \text{I}^-$$

nucleófilo electrófilo nuevo enlace N-C formado

$$\text{R}-\text{N}(\text{H})_2 + \text{H}-\text{X} \longrightarrow \text{R}-\text{N}^+(\text{H})_3 + \text{X}^-$$

base protón de un ácido protonada

$$\text{R}-\text{N}(\text{H})_2 + \text{H}-\text{O}-\text{H} \xrightleftharpoons{K_b} \text{R}-\text{N}^+(\text{H})_2 + ^-\text{OH}$$

$$K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]} \quad \text{p}K_b = -\log_{10} K_b$$

Debido a que varían por muchos órdenes de magnitud, las constantes de disociación de la base son por lo general presentadas como sus logaritmos negativos, o valores de pK_b . Por ejemplo, si una cierta amina tiene $K_b = 10^{-3}$, entonces $pK_b = 3$. Así como usamos los valores de pK_a para indicar la fuerza de los ácidos (los ácidos más fuertes tienen valores de pK_a más pequeños), usamos los valores de pK_b para comparar las fuerzas relativas de las aminas como bases protonadas.

Las bases más fuertes tienen valores de pK_b más pequeños.

$$\begin{array}{c} \text{[R—NH}_3^+ \text{]} \\ \text{ion amonio} \end{array} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{K_a} \begin{array}{c} \text{R—N}^\bullet\text{H}_2 \\ \text{amina} \end{array} + \text{H}_3\text{O}^+$$

$$K_a = \frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \quad K_b = \frac{[\text{RNH}_3^+][\text{OH}^-]}{[\text{RNH}_2]}$$

$$K_a \times K_b = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = K_w = 1.0 \times 10^{-14}$$

$$\text{p}K_{\text{a}} + \text{p}K_{\text{b}} = 14 \quad \text{p}K_{\text{b}} = 14 - \text{p}K_{\text{a}}$$

TABLA 19-3

Valores de pK_b para algunas aminas representativas

Amina	K_b	pK_b	pK_a de R_3NH^+
amoníaco	1.8×10^{-5}	4.74	9.26
<i>Alquilaminas primarias</i>			
metilamina	4.3×10^{-4}	3.36	10.64
etilamina	4.4×10^{-4}	3.36	10.64
<i>n</i> -propilamina	4.7×10^{-4}	3.32	10.68
isopropilamina	4.0×10^{-4}	3.40	10.60
ciclohexilamina	4.7×10^{-4}	3.33	10.67
bencilamina	2.0×10^{-5}	4.67	9.33
<i>Aminas secundarias</i>			
dimetilamina	5.3×10^{-4}	3.28	10.72
dietilamina	9.8×10^{-4}	3.01	10.99
di- <i>n</i> -propilamina	10.0×10^{-4}	3.00	11.00
<i>Aminas terciarias</i>			
trimetilamina	5.5×10^{-5}	4.26	9.74
trietilamina	5.7×10^{-4}	3.24	10.76
tri- <i>n</i> -propilamina	4.5×10^{-4}	3.35	10.65
<i>Arilaminas</i>			
anilina	4.0×10^{-10}	9.40	4.60
<i>N</i> -metilanilina	6.1×10^{-10}	9.21	4.79
<i>N,N</i> -dimetanilina	1.2×10^{-9}	8.94	5.06
<i>p</i> -bromoanilina	7×10^{-11}	10.2	3.8
<i>p</i> -metoxianilina	2×10^{-9}	8.7	5.3
<i>p</i> -nitroanilina	1×10^{-13}	13.0	1.0
<i>Aminas heterocíclicas</i>			
pirrol	1×10^{-15}	~15	~1
pirrolidina	1.9×10^{-3}	2.73	11.27
imidazol	8.9×10^{-8}	7.05	6.95
piridina	1.8×10^{-9}	8.75	5.25
piperidina	1.3×10^{-3}	2.88	11.12

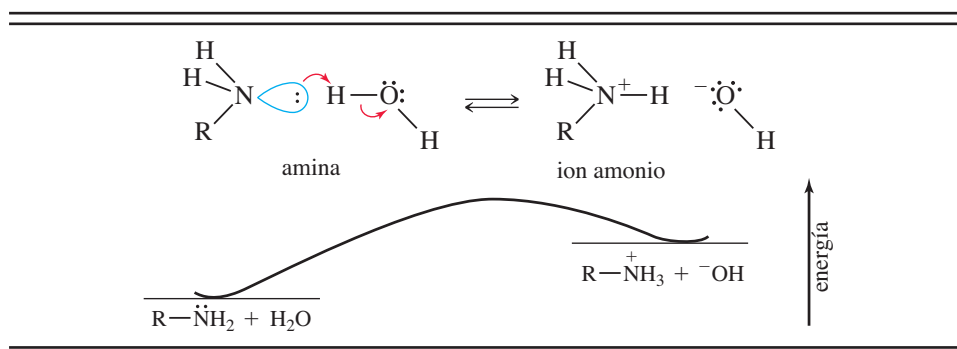
Consejo para resolver problemas

El pK_a del RNH_3^+ es el pH en el cual la mitad de las moléculas están protonadas. A pH más bajo (más ácido), la amina está más protonada (RNH_3^+). A pH más alto (más básico), la amina está más desprotonada (RNH_2).

Estas relaciones nos permiten convertir los valores de K_a (o pK_a) para el ion amonio y K_b (o pK_b) para la amina. También nos recuerdan que una amina muy básica tiene un ion amonio débilmente ácido y una amina débilmente básica tiene un ion amonio muy ácido.

19-6**Efectos de la basicidad de las aminas**

La figura 19-4 muestra un diagrama de energía para la reacción de una amina con agua. A la izquierda están los reactivos: la amina libre y agua. A la derecha están los productos: el ion amonio y el ion hidróxido.

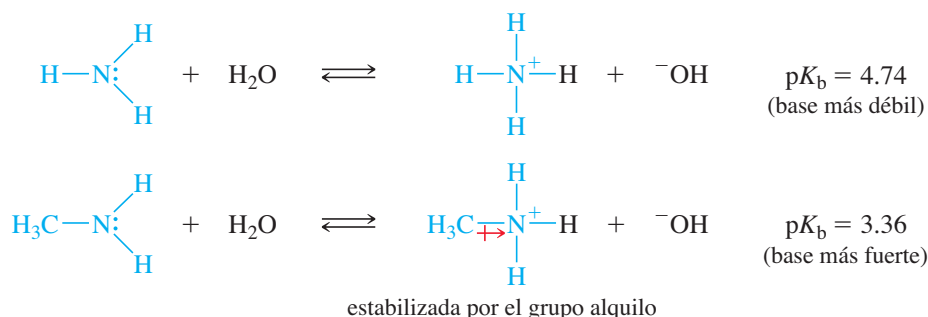


■ FIGURA 19-4

Diagrama de energía de reacción de la reacción de disociación básica de una amina.

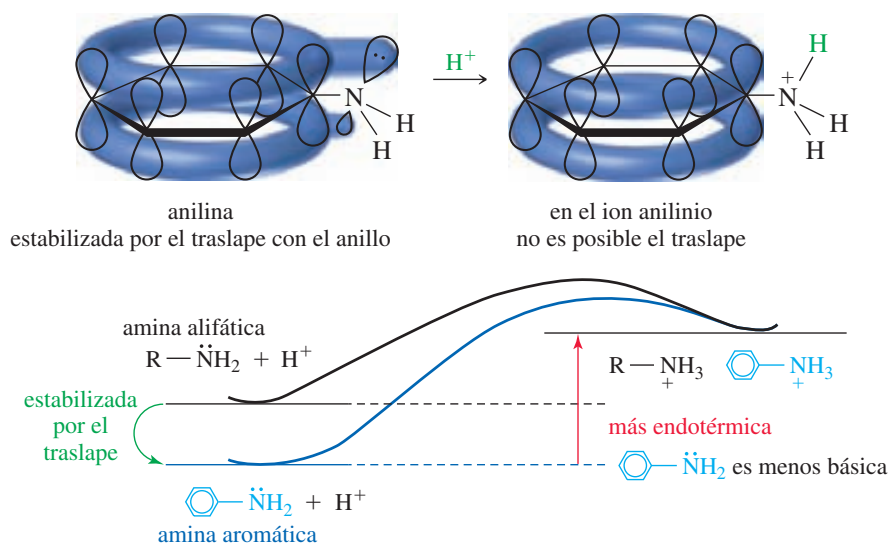
Cualquier característica estructural que estabiliza el ion amonio (relativa a la amina libre) desplaza la reacción hacia la derecha, haciendo a la amina una base más fuerte. Cualquier característica que estabiliza la amina libre (relativa al ion amonio) desplaza la reacción hacia la izquierda, haciendo a la amina una base más débil.

Sustitución por grupos alquilo Como un ejemplo, considere las basicidades relativas del amoniaco y la metilamina. Los grupos alquilo son donadores de densidad electrónica hacia los cationes y la metilamina tiene un grupo metilo para ayudar a estabilizar la carga positiva en el nitrógeno. Esta estabilización disminuye la energía potencial del catión metilamonio, haciendo a la metilamina una base más fuerte que el amoniaco. Las alquilaminas sencillas son por lo general bases más fuertes que el amoniaco.



Podríamos esperar que las aminas secundarias sean bases más fuertes que las primarias y las aminas terciarias sean las bases más fuertes de todas. La situación real es más complicada por los efectos de la solvatación. Debido a que los iones amonio están cargados, son fuertemente solvatados por el agua y la energía de solvatación contribuye a su estabilidad. Los grupos alquilo adicionales alrededor de los iones amonio de las aminas secundarias y terciarias disminuyen el número de moléculas de agua que pueden aproximarse de manera cercana y solvatar los iones. Las tendencias opuestas de la estabilización inductiva y del impedimento estérico de la solvatación tienden a cancelarse en la mayoría de los casos, dando como resultado que las aminas primarias, secundarias y terciarias muestren intervalos similares de basicidad.

Efectos de resonancia en la basicidad Las aminas aromáticas (anilinas y sus derivados) son bases más débiles que las aminas alifáticas sencillas (tabla 19-3). La menor basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazados en la amina libre. La figura 19-5 muestra cómo la estabilización de los reactivos (la amina libre) hace a las aminas menos básicas. En la anilina, el traslape entre el anillo aromático y el orbital que contiene el par de electrones no enlazados del nitrógeno estabiliza dicho par y lo hace menos reactivo.

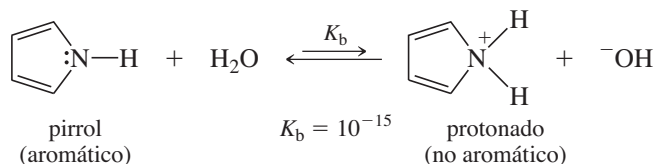


■ FIGURA 19-5

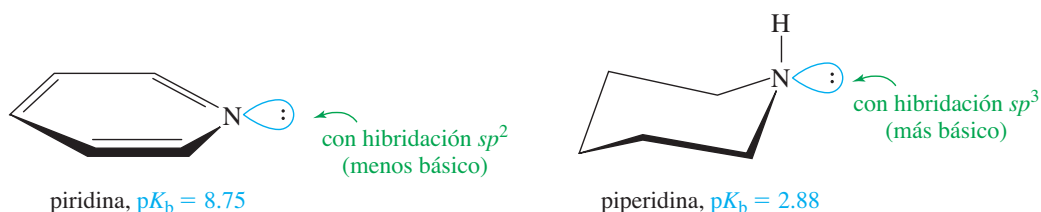
La anilina se estabiliza mediante el traslape del par de electrones no enlazados con el anillo aromático. En el ion anilinio no es posible dicho traslape.

El traslape se pierde en el ion anilinio, por lo que el reactivo (anilina) está más estabilizado en comparación con el producto. La reacción se desplaza hacia la izquierda y la anilina es menos básica que la mayoría de las aminas alifáticas.

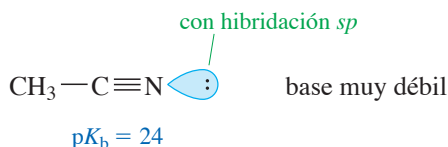
Los efectos de resonancia también influyen en la basicidad del pirrol. Ésta es una base muy débil con un pK_b de alrededor de 15. Como explicamos en el capítulo 15, el pirrol es aromático debido a que los electrones no enlazados en el nitrógeno están localizados en un orbital p , y contribuyen al sexteto aromático. Cuando el nitrógeno del pirrol es protonado, el pirrol pierde su estabilización aromática. Por tanto, la protonación en el nitrógeno es desfavorable y el pirrol es una base muy débil.



Efectos de hibridación Nuestro estudio de los alquinos terminales (sección 9-6) mostró que los electrones están más unidos cuando está en orbitales con mayor carácter s . Este principio ayuda a explicar por qué las aminas insaturadas tienden a ser bases más débiles que las aminas alifáticas sencillas. Por ejemplo, en la piridina, los electrones no enlazados ocupan un orbital sp^2 , con carácter s más grande y los electrones se mantienen más unidos al nitrógeno que aquellos en el orbital sp^3 de una amina alifática. Los electrones no enlazados de la piridina están menos disponibles para enlazarse a un protón. Sin embargo, la piridina no pierde su aromaticidad en la protonación y es una base mucho más fuerte que el pirrol.



El efecto del incremento del carácter s en la basicidad es aún más pronunciado en los nitrilos con hibridación sp . Por ejemplo, el acetonitrilo tiene un pK_b de 24, lo que muestra que es una base muy débil. En efecto, se requiere un ácido mineral concentrado para protonar el acetonitrilo.



PROBLEMA 19-6

Clasifique cada conjunto de compuestos en orden de basicidad creciente.

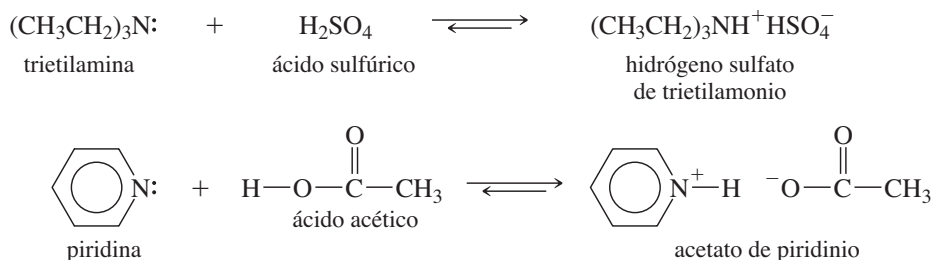
- (a) NaOH, NH_3 , CH_3NH_2 , $\text{Ph}-\text{NH}_2$ (b) anilina, p -metilanilina, p -nitroanilina
 (c) anilina, pirrol, piridina, piperidina (d) pirrol, imidazol, 3-nitropirrol

19-7

Sales de aminas

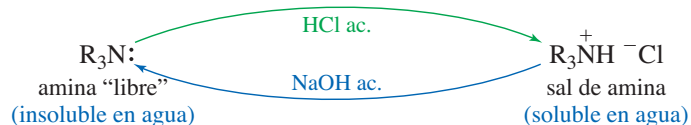
La protonación de una amina produce una **sal de amina**. La sal de amina está compuesta por dos tipos de iones: el catión de la amina protonada (un ion amonio) y el anión derivado del ácido. Las sales de aminas sencillas se conocen como **sales de amonio** sustituidas. Las sales de aminas complejas usan los nombres de la amina y del ácido que la conforman.



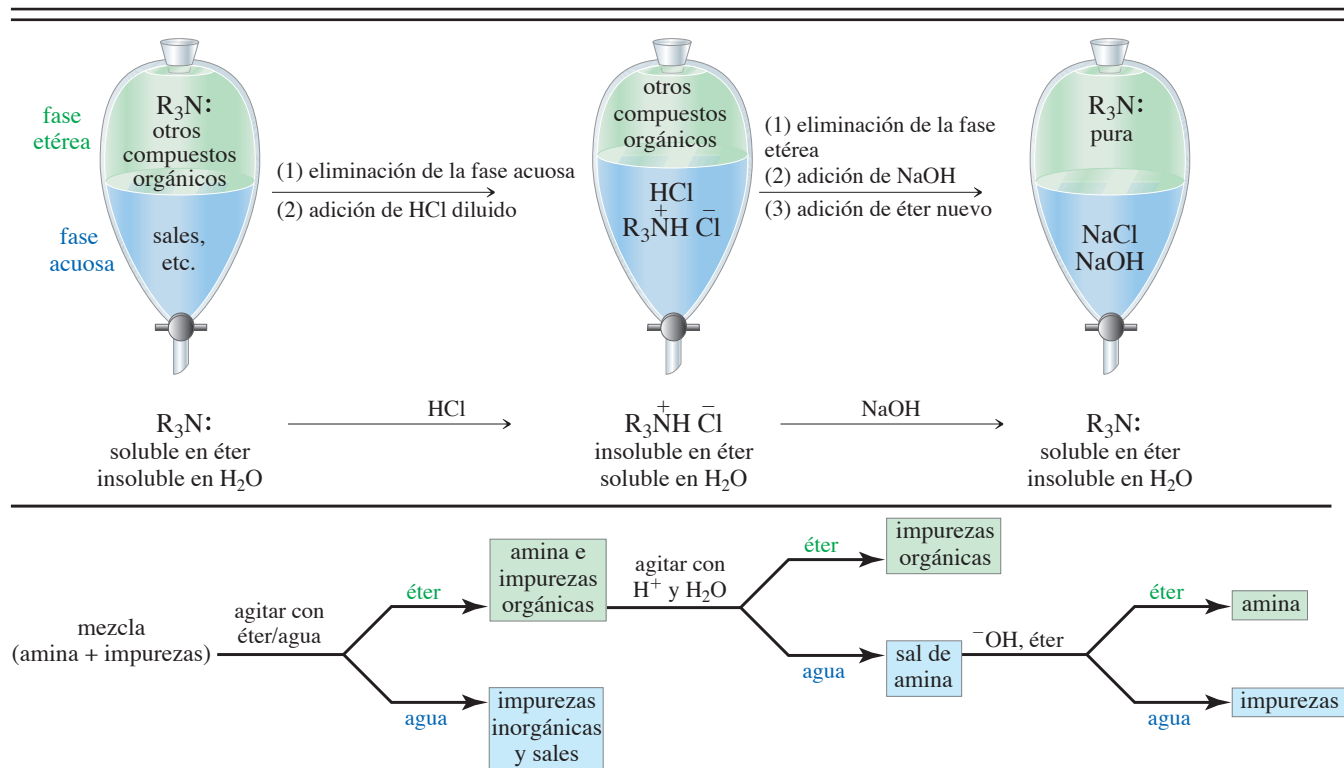


Las sales de aminas son sólidos no volátiles, iónicos y con puntos de fusión altos. Son mucho más solubles en agua que las aminas precursoras y sólo son ligeramente solubles en disolventes orgánicos no polares.

La formación de las sales de aminas puede usarse para aislar y caracterizar las aminas. La mayoría de las aminas que contienen más de seis átomos de carbono son relativamente insolubles en agua. En ácidos diluidos acuosos, estas aminas forman sus sales de amonio correspondientes y se disuelven. La formación de una sal soluble es una prueba característica para el grupo funcional amina.



Podemos usar la formación de las sales de aminas para separar las aminas de compuestos menos básicos (figura 19-6). Cuando se agita una solución de amina con una mezcla de dos fases de éter y agua, la amina se disuelve en su mayoría en la capa etérea. Al separar el agua (con impurezas inorgánicas) y adicionar ácido diluido, la amina se protona y disuelve en su mayoría en la fase acuosa. Al separar el éter (con las impurezas orgánicas), adicionar una fase de éter nueva, y después adicionar NaOH diluido se hace alcalina la disolución acuosa y se



■ FIGURA 19-6

La basicidad de una amina puede usarse para su purificación. La amina es en un principio más soluble en éter que en agua. La adición de HCl diluido la convierte a la sal del ácido soluble en agua. La neutralización con NaOH regenera la amina libre.

La efedrina es el componente principal en el Ma Huang, un remedio herbolario que se usó originalmente para tratar el asma. Éste se anuncia ahora como un remedio “natural” para mejorar el estado de ánimo, reducir la fatiga y perder peso, pero estos efectos estimulantes en el corazón pueden ser fatales.

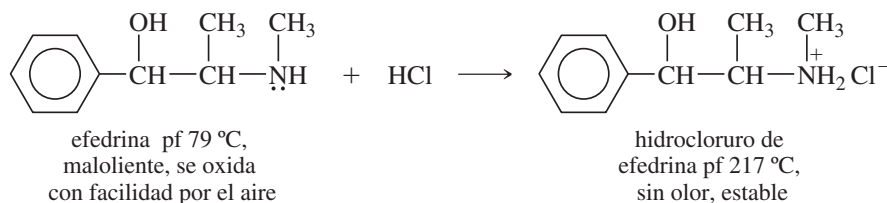


El hidrocloreto de cocaína con frecuencia se divide en “líneas” en un espejo y después se esnifa (aspira). La cocaína “crack” se vende como “piedras”, las cuales se fuman de manera común en una pipa.

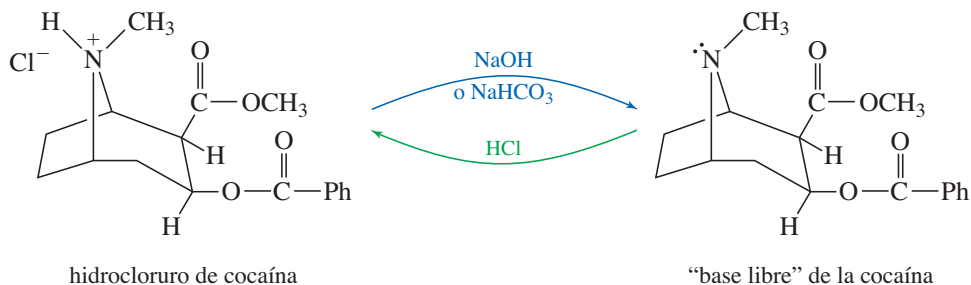
agita, lo cual desprotona a la amina. La amina libre se disuelve en la nueva fase etérea, la cual se separa y se destila para obtener la amina pura.

Muchos fármacos y otras aminas biológicas importantes se almacenan y usan como sus sales. Las sales de aminas son menos propensas a la descomposición por oxidación y otras reacciones, y prácticamente no tienen olor a pescado. Las sales son solubles en agua y con facilidad se convierten en disoluciones para jarabes e inyectables.

Como un ejemplo, el fármaco efedrina se usa mucho en medicinas contra las alergias y los resfriados. La efedrina funde a 79 °C, tiene un olor desagradable a pescado y es oxidada por el aire formando productos inactivos indeseables. El hidrocloreto de efedrina funde a 217 °C, no se oxida con facilidad y prácticamente no tiene olor. Por supuesto, se prefieren las sales de hidrocloreto para los medicamentos.



La química de las sales de aminas desempeña un papel importante en el tráfico de drogas ilícitas. Por ejemplo, la cocaína es por lo general contrabandeada y “aspirada” como su sal de hidrocloreto, la cual es más estable y produce menos olor para alertar a las autoridades. Fumar cocaína produce un efecto más intenso (y una mayor adicción) debido a la absorción rápida por los tejidos de los pulmones. Pero el hidrocloreto de cocaína no es volátil; tiende a descomponerse antes de vaporizarse. Tratando el cloruro de cocaína con hidróxido de sodio y extrayéndolo en éter se convierte de nuevo a la “base libre” volátil para fumarla. La producción de la “base libre” de la cocaína es peligrosa debido a que involucra grandes cantidades de éter. Una alternativa más simple es mezclar la pasta del hidrocloreto de cocaína con bicarbonato de sodio y dejar que se seque para formar “piedras”. Esta mezcla se llama “cocaína crack”, debido a que produce un sonido crujiente cuando se calienta.



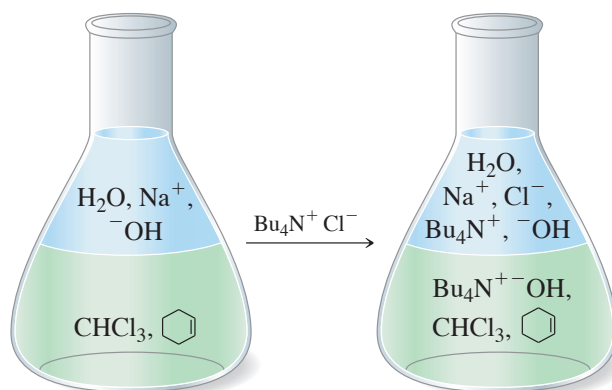
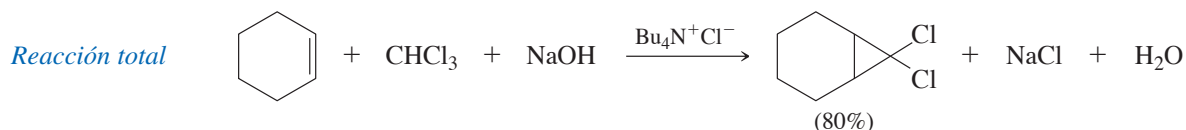
19-8

Sales de aminas como catalizadores de transferencia de fase

Las sales de amonio cuaternario ($\text{R}_4\text{N}^+ \text{X}^-$) son muy útiles porque son algo solubles en agua y en disolventes orgánicos no polares. Funcionan como **catalizadores de transferencia de fase** para transferir reactivos iónicos a los disolventes orgánicos, en los cuales de otra manera no podrían disolverse. Como un ejemplo, considere la reacción que se muestra en la figura 19-7. Esta reacción genera diclorocarbano (:CCl_2) por una alfa eliminación usando hidróxido de sodio (vea la sección 8-11B). El diclorocarbano se adiciona al ciclohexeno para formar un nuevo anillo de ciclopropano.

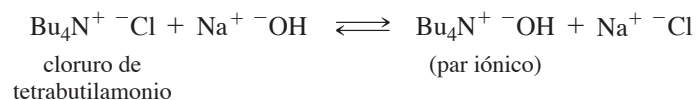
En la figura 19-7 el matraz de la izquierda muestra la reacción antes de adicionar un catalizador de transferencia de fase. El agua forma la capa superior y el cloroformo forma la capa inferior. El hidróxido de sodio se disuelve en agua pero no en cloroformo, por lo que está totalmente en la capa acuosa. El ciclohexeno se disuelve en cloroformo pero no en agua, por lo que está totalmente en la capa de cloroformo. Ocurre una reacción muy pequeña en estas condiciones, aún usando un agitador de alta velocidad.

El matraz de la derecha muestra la reacción después de adicionar el cloruro de tetrabutilamonio, un catalizador de transferencia de fase. El ion tetrabutilamonio forma un par iónico con el ion hidróxido. Este par iónico tiene grupos alquilo grandes que mejoran su solubilidad en disolventes orgánicos, por lo que puede migrar (ayudado por la agitación de alta velocidad) a la capa de cloroformo. En la fase orgánica, el ion hidróxido es más reactivo que en la fase acuosa debido a que pierde la solvatación de las moléculas de agua. El hidróxido reacciona con el cloroformo para formar diclorocarbano, el cual reacciona con el ciclohexeno para generar el correspondiente ciclopropano.

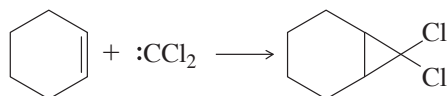
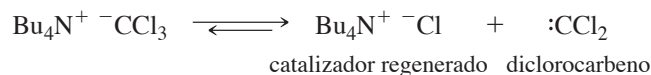
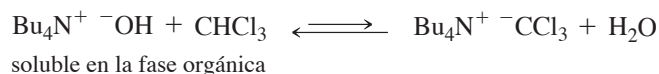


Mecanismo

1. Fase acuosa



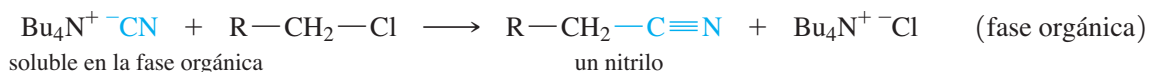
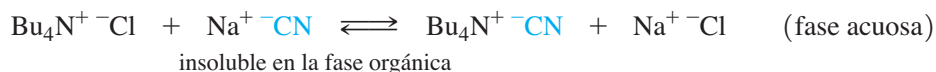
2. Fase orgánica



■ FIGURA 19-7

Uso de un catalizador de transferencia de fase. Este ejemplo muestra la reacción del ciclohexeno y el cloroformo, ambos insolubles en agua, con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50 por ciento.

Otros aniones pueden transferirse a las fases orgánicas por el catalizador de transferencia de fase tetraalquilamonio. Por ejemplo, el cianuro de sodio (NaCN) no es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero el ion cianuro (CN^-) puede usarse como un nucleófilo en disolventes orgánicos en condiciones de transferencia de fase, como se muestra aquí. Al igual que el ion hidróxido, el ion cianuro es un nucleófilo más fuerte en la fase orgánica debido a que no está solvatado por las moléculas de agua.



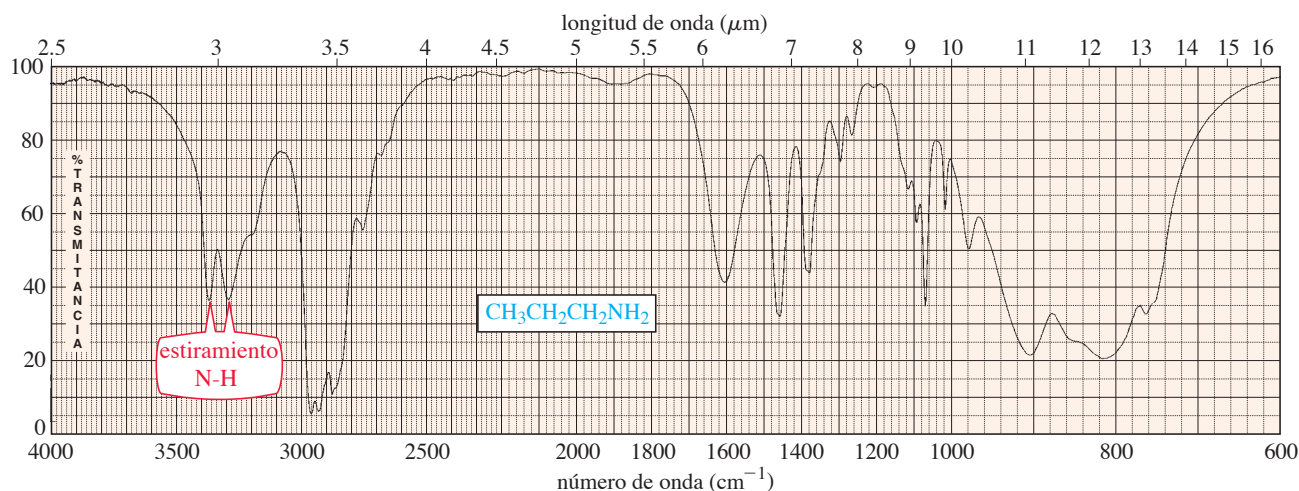
19-9 19-9A Espectroscopia infrarroja

Espectroscopia de aminas

La absorción IR más confiable de las aminas primarias y secundarias es el estiramiento N—H cuya frecuencia aparece entre 3200 y 3500 cm^{-1} . Ya que esta absorción es con frecuencia amplia, se confunde con facilidad con la absorción O—H de un alcohol. Sin embargo, en la mayoría de los casos, uno o más picos son visibles en la región del estiramiento ancho N—H del espectro de una amina. Las aminas primarias (R—NH_2) por lo general producen dos picos anchos N—H, a partir de estiramientos simétrico y antisimétrico. Las aminas secundarias ($\text{R}_2\text{N—H}$) por lo general producen sólo un pico, y las aminas terciarias (R_3N) no producen absorciones N—H.

En la figura 19-8 aparecen las absorciones N—H características como dos picos en la parte superior del pico ancho N—H en el espectro IR de la propan-1-amina, una amina primaria. El problema 19-7 contrasta el estiramiento N—H de una amina secundaria con el de una amina primaria y el estiramiento O—H de un alcohol.

Aunque el espectro IR de una amina también contiene absorciones resultantes de las vibraciones de los enlaces C—N, estas vibraciones aparecen alrededor de 1000 a 1200 cm^{-1} , en la misma región que las vibraciones C—C y C—O. Por tanto, no son muy útiles para identificar una amina.

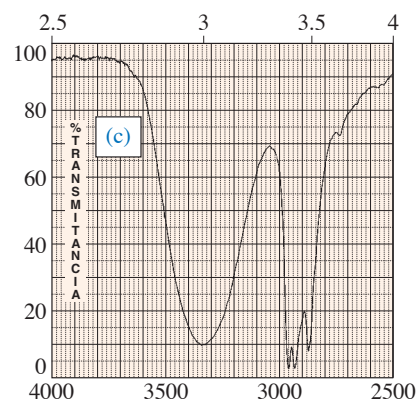
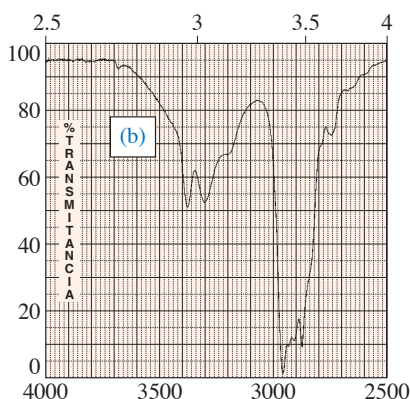
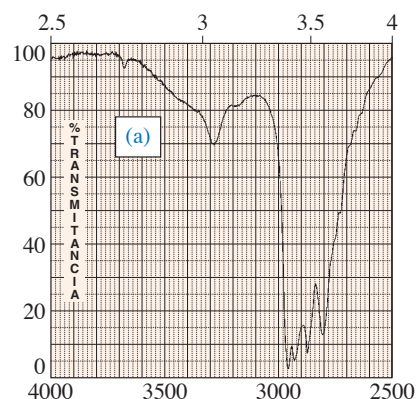


■ FIGURA 19-8

Espectro (de) infrarrojo de la propan-1-amina. Observe las absorciones del estiramiento N—H características a 3300 y 3400 cm^{-1} .

PROBLEMA 19-7

Los siguientes espectros IR parciales corresponden a una amina primaria, una amina secundaria y un alcohol. Asigne el grupo funcional para cada espectro.

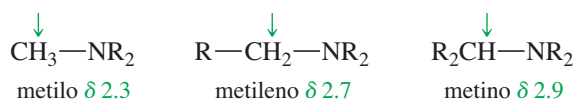


19-9B Espectroscopia de RMN de protón

Como los protones O—H de los alcoholes, los protones N—H de las aminas absorben a desplazamientos químicos que dependen de la extensión de los enlaces por puentes de hidrógeno. El disolvente y la concentración de la muestra influyen en el enlace por puentes de hidrógeno y, por tanto, en el desplazamiento químico. Los desplazamientos químicos N—H comunes aparecen en el intervalo de $\delta 1$ a $\delta 4$.

Otra similitud entre los protones O—H y N—H es su característica, en muchos casos, para no mostrar un desdoblamiento espín-espín. En algunas muestras, los protones N—H se intercambian de una molécula a otra a una velocidad que es más rápida que la escala de tiempo del experimento de la RMN, y los protones N—H no muestran el acoplamiento magnético. En ocasiones los protones N—H de una amina muy pura mostrarán un desdoblamiento limpio, pero estos casos son raros. Por lo regular, los protones N—H aparecen como señales anchas. Una señal ancha puede despertar sospecha de que hay protones N—H. Como con los protones O—H, una señal de protones N—H disminuye o desaparece después de la agitación de la muestra con D₂O.

El nitrógeno no es tan electronegativo como el oxígeno y los halógenos, por lo que los protones en los átomos de carbono α de las aminas no están tan desprotegidos. Los protones de los átomos de carbono α de una amina por lo general presentan señales entre $\delta 2$ y $\delta 3$, pero la posición exacta depende de la estructura y la sustitución de la amina.



Los protones que son beta a un átomo de nitrógeno muestran un efecto mucho menor, por lo general presentando señales en el intervalo $\delta 1.1$ a $\delta 1.8$. Estos desplazamientos químicos provocan un movimiento de campo bajo de alrededor de 0.2 ppm como resultado de una interacción beta. El espectro de RMN de la propan-1-amina (figura 19-9) muestra estos desplazamientos químicos característicos.

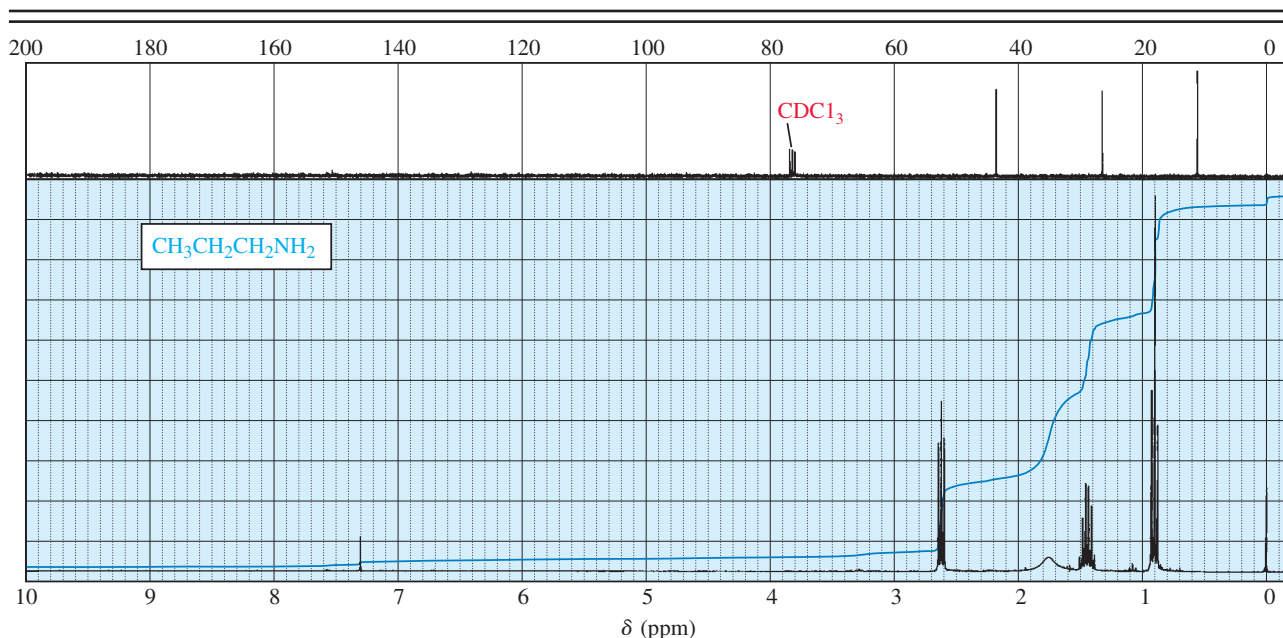
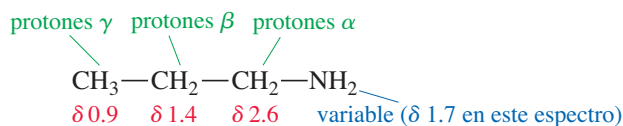


FIGURA 19-9
Espectros de RMN de protón y ¹³C de la propan-1-amina.

19-9C Espectroscopia de RMN de carbono

El átomo de carbono α enlazado al nitrógeno de una amina por lo general muestra un desplazamiento químico de aproximadamente 30 a 50 ppm. Este intervalo concuerda con nuestra regla general de que un átomo de carbono muestra un desplazamiento químico 20 veces tan grande como el protón enlazado a éste. Por ejemplo, en la propan-1-amina (figura 19-9), el átomo de carbono α presenta una señal a 45 ppm, mientras que sus protones aparecen a 2.7 ppm. El carbono β está menos desprotegido, presentando una señal a 27 ppm, comparado con la señal del protón a 1.5 ppm. El átomo de carbono γ muestra un efecto pequeño de la presencia del átomo de nitrógeno, y aparece a 11 ppm. La tabla 19-4 muestra los desplazamientos químicos de la RMN de carbono de algunas aminas representativas.

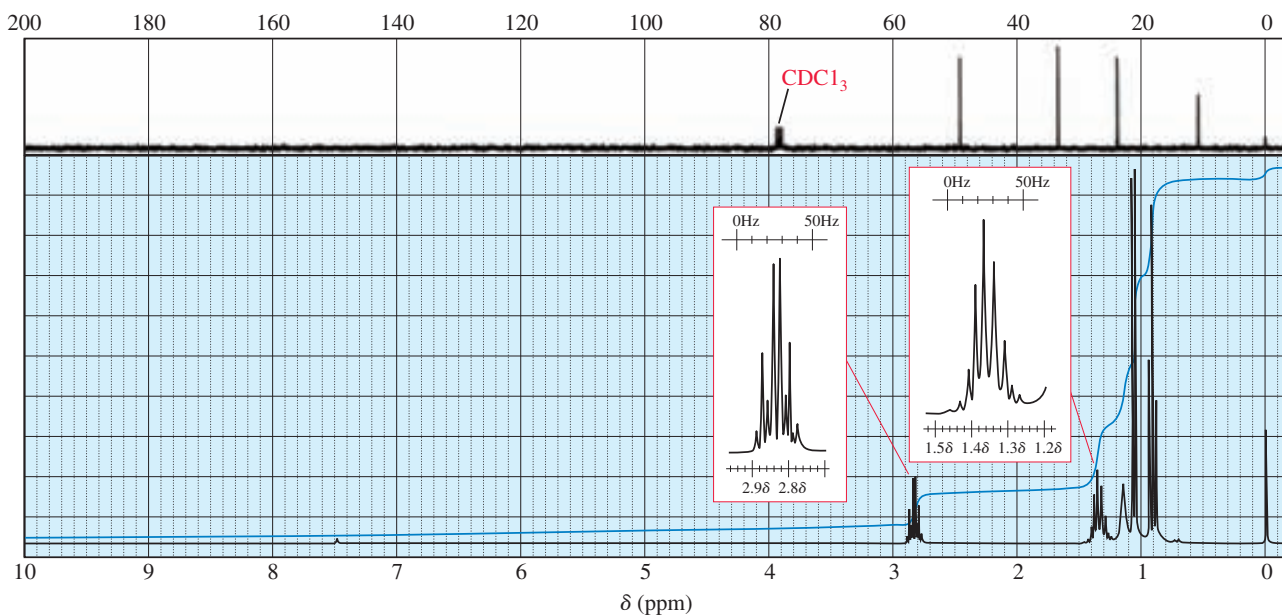
TABLA 19-4

Desplazamientos químicos de RMN de carbono de algunas aminas representativas

δ	γ	β	α	
			$\text{CH}_3\text{—NH}_2$ 26.9	metanamina
		$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ 17.7 35.9		etanamina
	$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ 11.2 27.3 44.9			propan-1-amina
$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2$ 14.0 20.4 36.7 42.3				butan-1-amina

PROBLEMA 19-8

Los espectros de RMN de protón y ^{13}C de un compuesto de fórmula $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ se muestran aquí. Determine la estructura de esta amina y proporcione las asignaciones de las señales para todos los protones en la estructura.

**PROBLEMA 19-9**

Los desplazamientos químicos de RMN de carbono de la dietilmetilamina, piperidina, propan-1-ol y propanal son los siguientes. Determine cuál espectro corresponde a cada estructura y muestre que átomo(s) de carbono es (son) responsable(s) para cada señal.

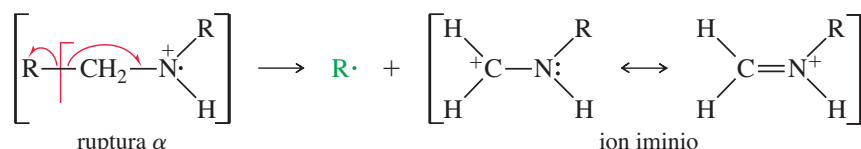
- (a) 25.9, 27.8, 47.9 (b) 12.4, 41.0, 51.1 (c) 7.9, 44.7, 201.9 (d) 10.0, 25.8, 63.6

19-9D Espectrometría de masas

La primera información que proporciona el espectro de masas es la masa molecular. Los compuestos estables que contienen sólo carbono, hidrógeno, oxígeno, cloro, bromo y yodo producen iones moleculares con números de masa pares. La mayoría de sus fragmentos tienen números de masa impares. Éste es debido a que el carbono y el oxígeno tienen valencias y números de masa pares, y el hidrógeno, cloro, bromo y yodo tienen valencias y números de masa impares.

El nitrógeno tiene una valencia impar y un número de masa par. Cuando un átomo de nitrógeno está presente en una molécula estable, la masa molecular es impar. De hecho, cada vez que un número impar de átomos de nitrógeno está presente en una molécula, el ion molecular tiene un número de masa impar. La mayoría de los fragmentos tienen números de masa pares.

La fragmentación más común de las aminas es la ruptura α para formar un catión estabilizado por resonancia: un ion *iminio*. Este ion es tan sólo una versión protonada de una imina (sección 18-16).



La figura 19-10 muestra el espectro de masas de la butilpropilamina. El pico base (m/z 72) corresponde a una ruptura α con pérdida de un radical propilo para formar un ion iminio estabilizado por resonancia. Una ruptura α similar, con pérdida de un radical etilo, produce el pico a m/z 86.

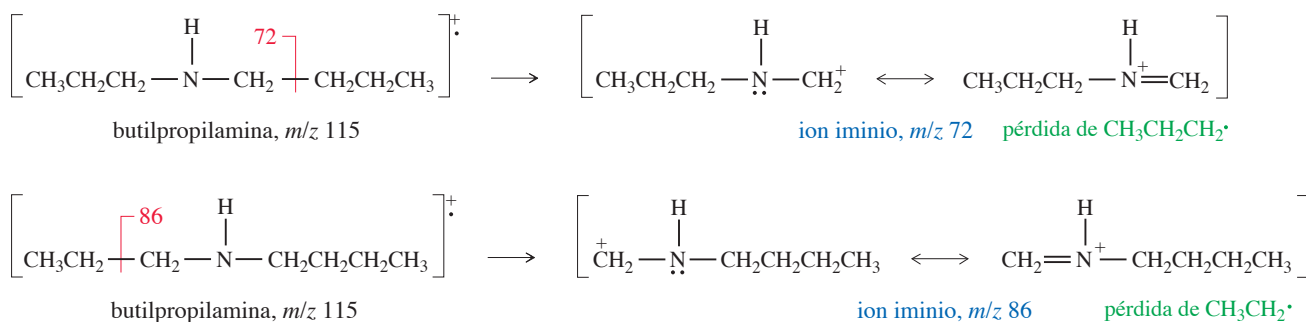
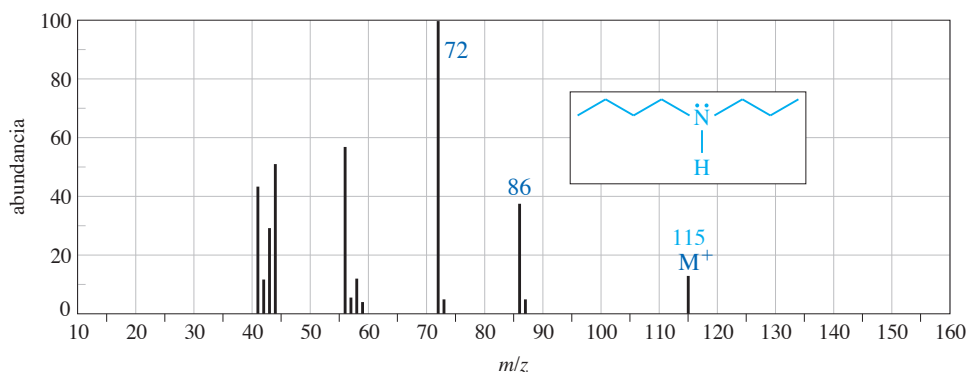
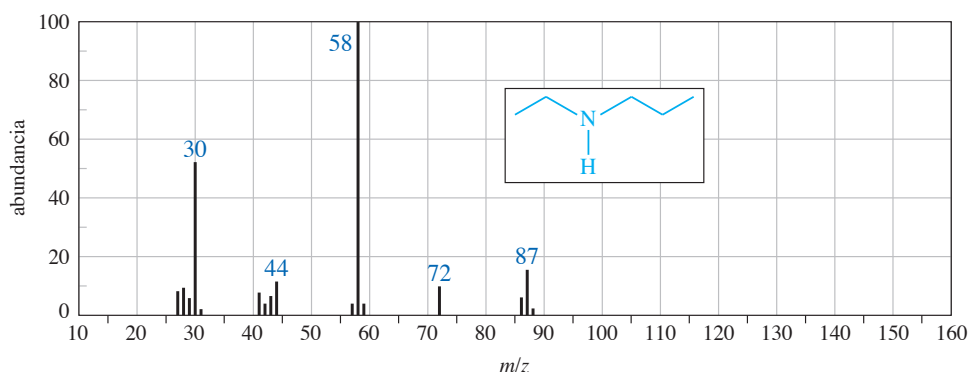


FIGURA 19-10

Espectro de masas de la butilpropilamina. Observe el número de masa impar del ion molecular y los números de masas pares de la mayoría de los fragmentos. El pico base corresponde a una ruptura α en el grupo butilo, produciendo un radical propilo y un ion iminio estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 19-10

- (a) Muestre cómo ocurre la fragmentación para producir el pico base a m/z 58 en el espectro de masas de la etilpropilamina, mostrado aquí.
 (b) Muestre cómo una ruptura similar en el grupo etilo produce un ion de m/z 72.
 (c) Explique por qué el pico a m/z 72 es mucho menos abundante que uno a m/z 58.



19-10

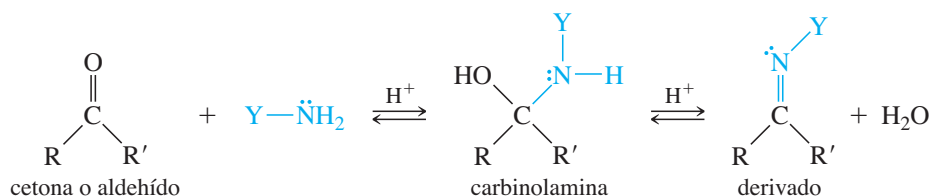
Reacciones de aminas con cetonas y aldehídos (repaso)

En contraste con otros grupos funcionales, estudiaremos las reacciones de aminas antes de que estudiemos sus síntesis. Este método es mejor debido a que la mayoría de las síntesis de aminas involucra las reacciones de aminas. Comienzan con una amina (o amoniaco) y la adición de grupos para formar aminas más sustituidas. Al estudiar primero las reacciones, podemos comprender fácilmente cómo usar estas reacciones para convertir aminas más sencillas a aminas más complejas.

En la sección 18-16 explicamos que las aminas atacan a las cetonas y aldehídos. Cuando este ataque nucleofílico es seguido por la deshidratación, resulta una imina (base de Schiff). La reacción análoga de un derivado de hidracina produce una hidrazona y la reacción con hidroxilamina forma una oxima. En la sección 19-19 usaremos estas reacciones para sintetizar aminas.

Y = H o alquilo
 Y = OH
 Y = NHR

produce una imina
 produce una oxima
 produce una hidrazona



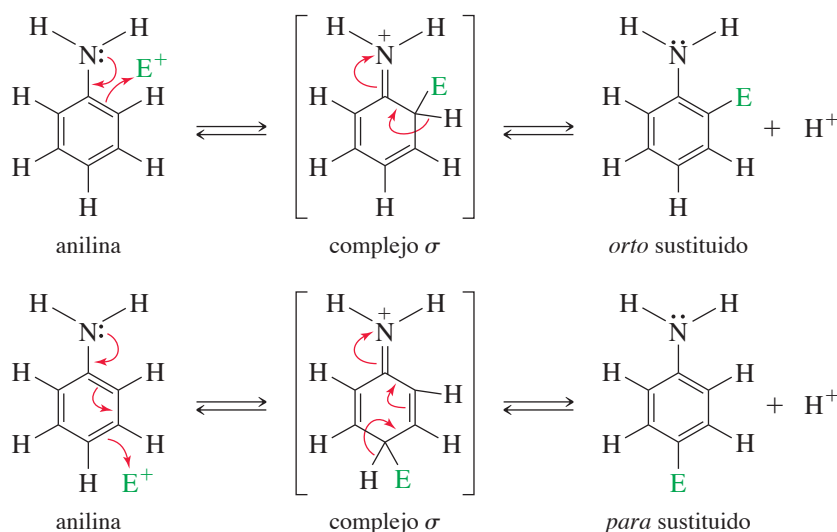
19-11

19-11A Sustitución electrofílica aromática de las arilaminas

Sustitución aromática de arilaminas y piridina

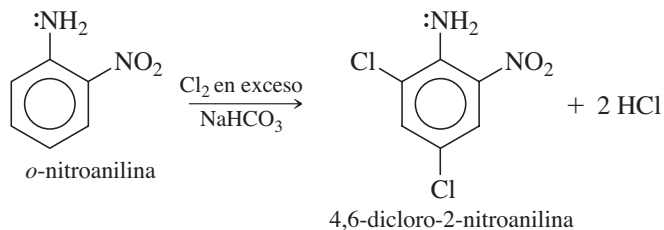
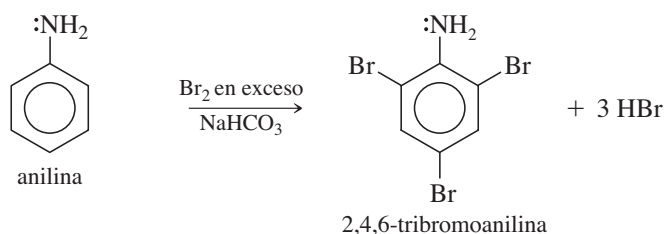
En una arilamina, los electrones no enlazados en el nitrógeno ayudan a estabilizar los intermediarios resultantes del ataque electrofílico en la posición *orto* o *para* respecto al grupo amina. Como resultado, los grupos amino son grupos activadores fuertes y *orto*-, *para*-directores. La figura 19-11 muestra los complejos sigma involucrados en la sustitución *orto* y *para* de la anilina.

Las reacciones siguientes muestran la halogenación de los derivados de anilina, la cual ocurre rápidamente sin un catalizador. Si usamos un exceso de reactivo, todas las posiciones no sustituidas *orto* y *para* respecto al grupo amino se sustituyen.

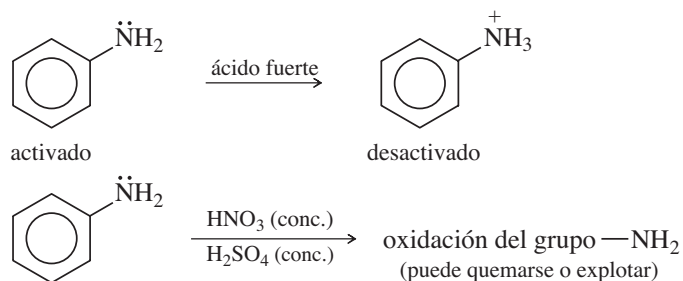


■ FIGURA 19-11

El grupo amino es un activador fuerte y *orto*-, *para*-director. Los electrones no enlazados en el nitrógeno estabilizan el complejo σ cuando ocurre el ataque a las posiciones *orto* y *para*.



Sin embargo, se debe tener cuidado en las reacciones con derivados de anilina. Los reactivos muy ácidos protonan el grupo amino, produciendo una sal de amonio que tiene una carga total positiva. El grupo $-\text{NH}_3^+$ es un desactivador fuerte (y permite la sustitución *meta*). Por tanto, los reactivos muy ácidos son inadecuados para la sustitución electrofílica de las anilinas. Los ácidos oxidantes (como los ácidos nítrico y sulfúrico) pueden oxidar el grupo amino, produciendo la descomposición y reacciones violentas ocasionales. En la sección 19-13 explicaremos cómo el grupo amino puede ser acilado para disminuir su basicidad y permitir la sustitución con una amplia variedad de electrófilos.

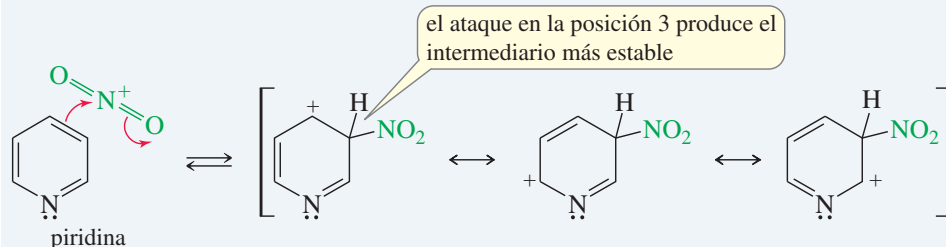


19-11B Sustitución electrofílica aromática de la piridina

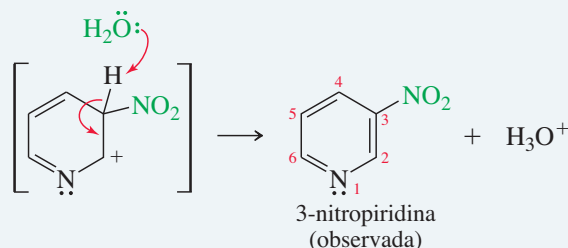
En las reacciones de sustitución electrofílica aromática, la piridina se parece a un benceno fuertemente desactivado. Las reacciones de Friedel-Crafts fallan por completo y otras sustituciones requieren condiciones muy fuertes. La desactivación resulta del efecto atractor de densidad electrónica del átomo de nitrógeno electronegativo. Sus electrones no enlazados son perpendiculares al sistema π y no pueden estabilizar el intermediario con carga positiva. Cuando la piridina reacciona, produce una sustitución en la posición 3, análoga a la sustitución *meta* mostrada por los derivados de benceno desactivados.

MECANISMO 19-1 Sustitución electrofílica aromática de la piridina

Paso 1: el ataque ocurre en la posición 3.

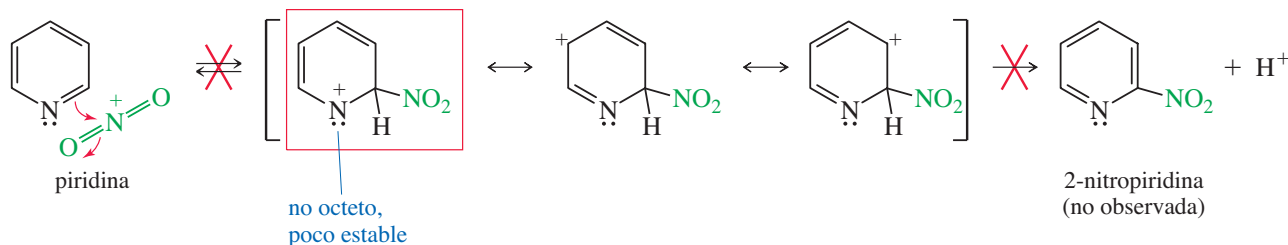


Paso 2: la pérdida de un protón forma el producto.



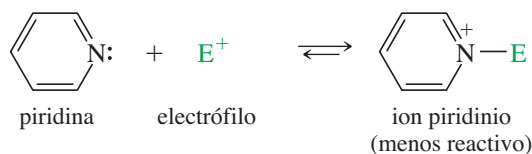
En comparación, considere el intermediario poco estable que se formaría por el ataque en la posición 2.

No se observa el ataque en la posición 2 (o posición 4).



El ataque electrofílico a la piridina en la posición 2 forma un intermediario inestable, con una de las estructuras de resonancia que muestra una carga positiva y sólo seis electrones en el nitrógeno. En contraste, las tres formas de resonancia del intermediario a partir del ataque en la posición 3 colocan la carga positiva en los átomos de carbono menos electronegativos.

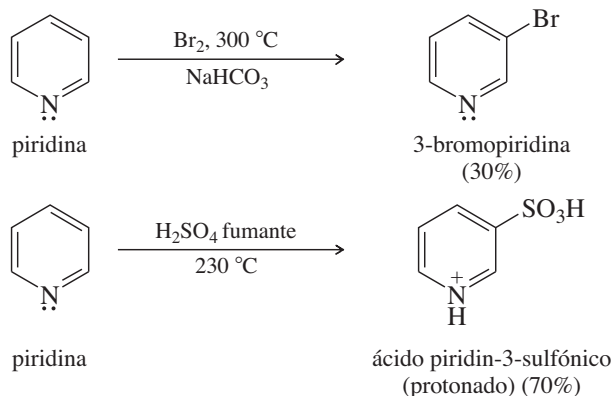
La sustitución electrofílica de la piridina es difícil porque el átomo de nitrógeno es atacado por electrófilos y adquiere una carga positiva. El ion piridinio con carga positiva es aún más resistente que la piridina a la sustitución electrofílica.



PROBLEMA 19-11

Proponga un mecanismo para la nitración de la piridina en la posición 4 y muestre por qué esta orientación no es favorecida.

Aquí se muestran dos sustituciones electrofílicas de la piridina. Observe que estas reacciones requieren de condiciones drásticas, y los rendimientos van de bajos a regulares.

**PROBLEMA 19-12**

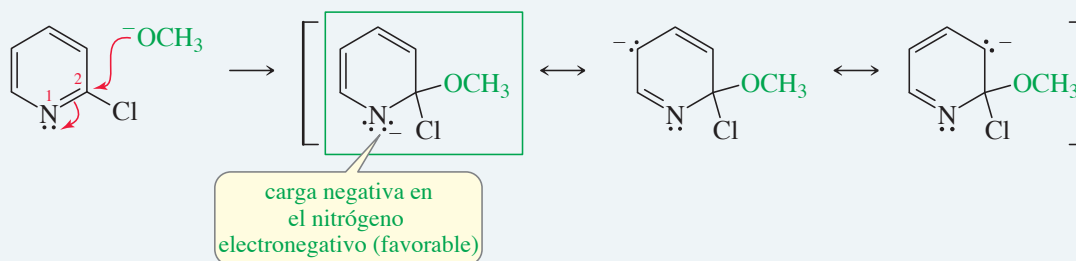
Proponga un mecanismo para la sulfonación de la piridina, indicando por qué la sulfonación ocurre en la posición 3.

19-11C Sustitución nucleofílica aromática de la piridina

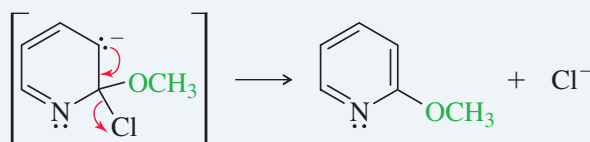
La piridina está desactivada hacia el ataque electrofílico, pero está activada hacia el ataque por nucleófilos ricos en densidad electrónica; es decir, está activada hacia la sustitución nucleofílica aromática. Si existe un buen grupo saliente en cualquiera de las posiciones 2 o 4, puede atacar un nucleófilo y desplazar el grupo saliente. La siguiente reacción muestra el ataque nucleofílico en la posición 2. El intermediario está estabilizado por la deslocalización de la carga negativa hacia el átomo de nitrógeno electronegativo. Esta estabilización no es posible si el ataque ocurre en la posición 3.

MECANISMO 19-2 Sustitución nucleofílica aromática de la piridina

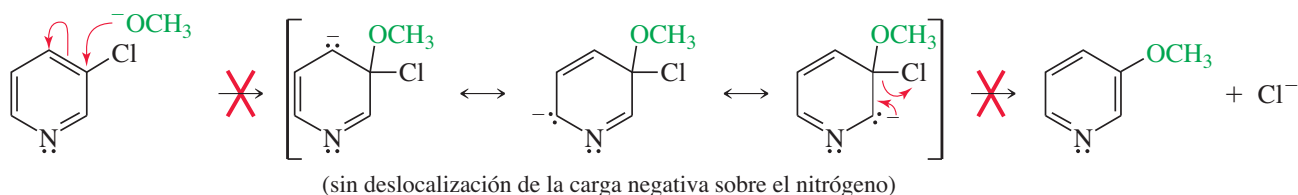
Paso 1: el ataque nucleofílico en la posición 2 (o en la posición 4) forma un intermediario estabilizado.



Paso 2: la eliminación del grupo saliente forma el producto.



Ataque nucleofílico en la posición 3 (no observado).



PROBLEMA 19-13

Hemos considerado la sustitución nucleofílica aromática de la piridina en las posiciones 2 y 3 pero no en la posición 4. Complete los tres casos posibles mostrando el mecanismo para la reacción del ion metóxido con la 4-cloropiridina. Muestre cómo se estabiliza el intermediario mediante la deslocalización de la carga hacia el átomo de nitrógeno.

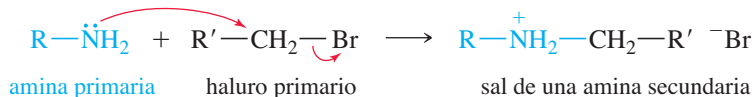
PROBLEMA 19-14

- Proponga un mecanismo para la reacción de la 2-bromopiridina con el amiduro de sodio para producir la 2-aminopiridina.
- Cuando la 3-bromopiridina se usa en esta reacción, se requieren condiciones de reacción fuertes y resulta una mezcla de la 3-aminopiridina y la 4-aminopiridina. Proponga un mecanismo para explicar este resultado inesperado.

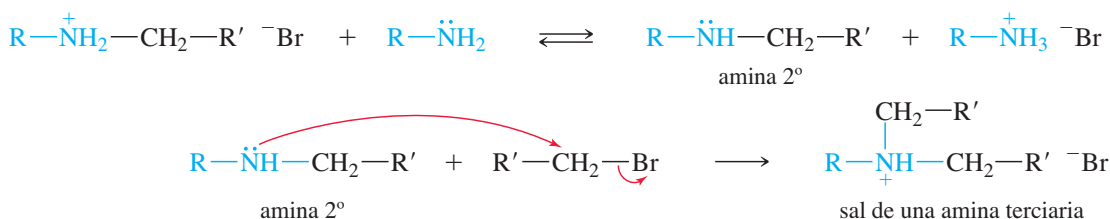
19-12

Alquilación de aminas por haluros de alquilo

Las aminas reaccionan con haluros de alquilo primarios para formar haluros de alquilamonio. La alquilación se lleva a cabo por el mecanismo de S_N2 , por lo que no es factible con haluros terciarios debido a que están muy impedidos. Los haluros secundarios con frecuencia producen rendimientos bajos, con la eliminación que predomina sobre la sustitución nucleofílica.



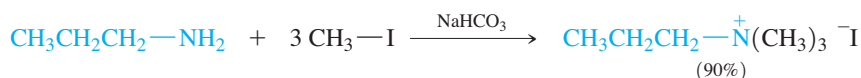
Desafortunadamente, la sal formada en un principio puede desprotonarse. La amina secundaria resultante es nucleofílica y puede reaccionar con otra molécula del haluro.



La desventaja de la alquilación directa reside en que no se detiene en el paso deseado. Incluso si sólo se adiciona un equivalente del haluro, algunas moléculas de amina reaccionarán una vez, algunas dos veces y otras tres veces (para formar la sal de tetraalquilamonio). Otras no reaccionarán. El resultado es una mezcla compleja.

La alquilación de las aminas puede dar buenos rendimientos de los productos de alquilación deseados en dos tipos de reacciones:

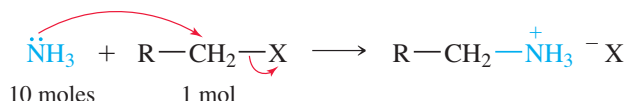
- Alquilación “exhaustiva” a la sal de tetraalquilamonio.** Las mezclas de diferentes productos alquilados se evitan si se adiciona haluro de alquilo suficiente para alquilar la amina cuantas veces sea posible. Esta **alquilación exhaustiva** forma una sal de tetraalquilamonio. Una base moderada (con frecuencia NaHCO_3 o NaOH diluido) se adiciona para desprotonar las aminas alquiladas intermediarias y neutralizar las cantidades grandes de HX formado.



PROBLEMA 19-15

Proponga un mecanismo que muestre las alquilaciones individuales para formar esta sal de amonio cuaternario.

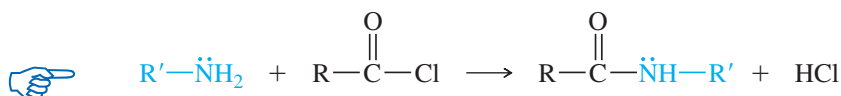
2. *Reacción con un gran exceso de amoníaco.* Debido a que el amoníaco es barato y tiene una masa molecular baja, es conveniente usarlo en grandes cantidades. La adición de un haluro de alquilo primario a un gran exceso de amoníaco forma la amina primaria y la probabilidad de la dialquilación es pequeña. El amoníaco en exceso simplemente se elimina evaporándolo.

**PROBLEMA 19-16**

Muestre cómo usaría la alquilación directa para sintetizar los siguientes compuestos.

- (a) yoduro de benciltrimetilamonio (b) pentan-1-amina (c) bencilamina

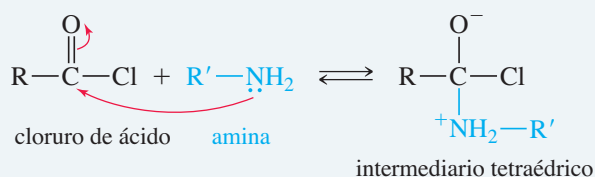
Las aminas primarias y secundarias reaccionan con haluros de ácido para formar amidas. Esta reacción es una *sustitución nucleofílica en el grupo acilo*: la sustitución de un grupo saliente en el carbono del grupo carbonilo por un nucleófilo. En los capítulos 20 y 21 estudiaremos la sustitución nucleofílica en el grupo acilo con más detalle. En este caso, la amina sustituye al ion cloruro.



La amina ataca al grupo carbonilo de un cloruro de ácido de manera idéntica que el ataque al grupo carbonilo de una cetona o aldehído. El cloruro de ácido es más reactivo que una cetona o un aldehído debido a que el átomo de cloro electronegativo atrae la densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, haciéndolo más electrofílico. El átomo de cloro en el intermediario tetraédrico es un buen grupo saliente. El intermediario tetraédrico elimina el cloruro para formar la amida. Con frecuencia se adiciona una base como la piridina o el NaOH para neutralizar el HCl formado.

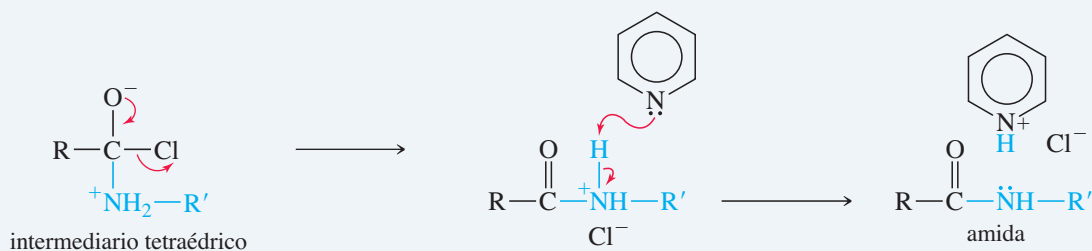
19-13**Acilación de aminas por cloruros de ácido****MECANISMO 19-3** Acilación de una amina por un cloruro de ácido

Paso 1: un nucleófilo ataca al grupo carbonilo muy electrofílico del cloruro de ácido para formar un intermediario tetraédrico.

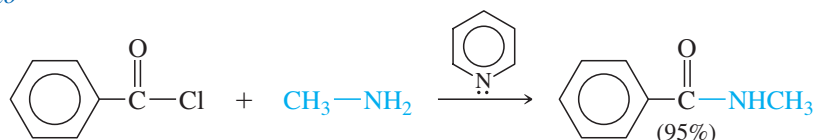


Paso 2: el intermediario tetraédrico elimina el ion cloruro.

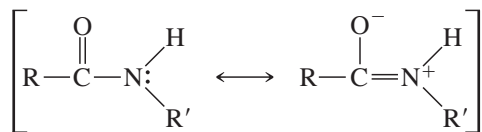
Paso 3: la pérdida de un protón forma la amida.



Ejemplo

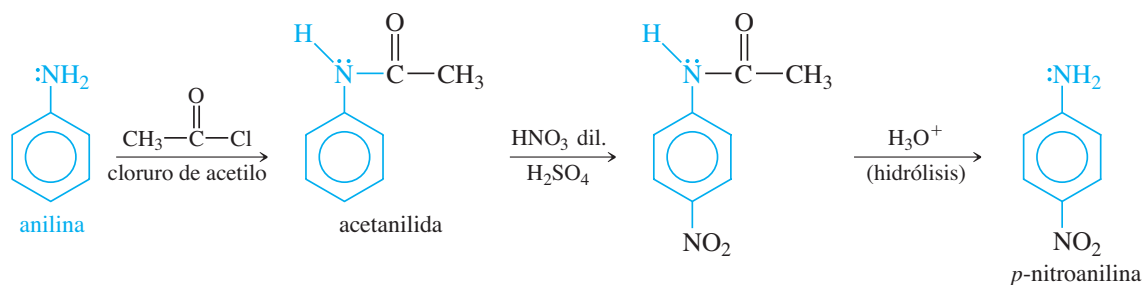


La amida producida en esta reacción por lo general no experimenta acilación posterior. Las amidas son estabilizadas por una estructura de resonancia que involucra a los electrones no enlazados del nitrógeno y que deja una carga positiva en el nitrógeno. Como un resultado, las amidas son mucho menos básicas y menos nucleofílicas que las aminas.



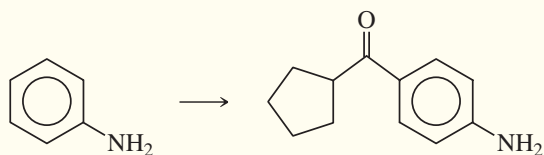
estabilización por resonancia de una amida

La poca basicidad de las amidas tiene una gran utilidad en la sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, si el grupo amino de la anilina se acetila para formar acetanilida, la amida resultante es todavía un grupo activante y *orto*-, *para*-director. Sin embargo, a diferencia de la anilina, la acetanilida puede tratarse con reactivos ácidos (y oxidantes moderados) como se muestra a continuación. Los grupos arilamino con frecuencia se acilan antes de realizar sustituciones adicionales en el anillo, y el grupo acilo se elimina después mediante una hidrólisis ácida o básica (sección 21-7C).



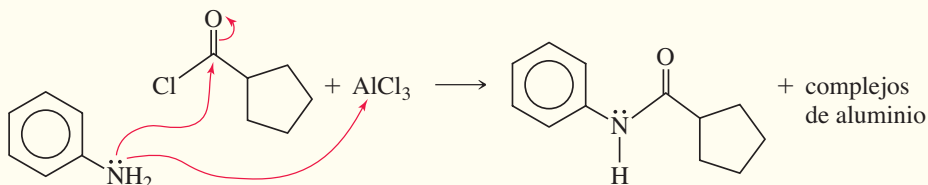
PROBLEMA RESUELTO 19-1

Muestre cómo podría llevar a cabo la conversión sintética siguiente con un buen rendimiento.

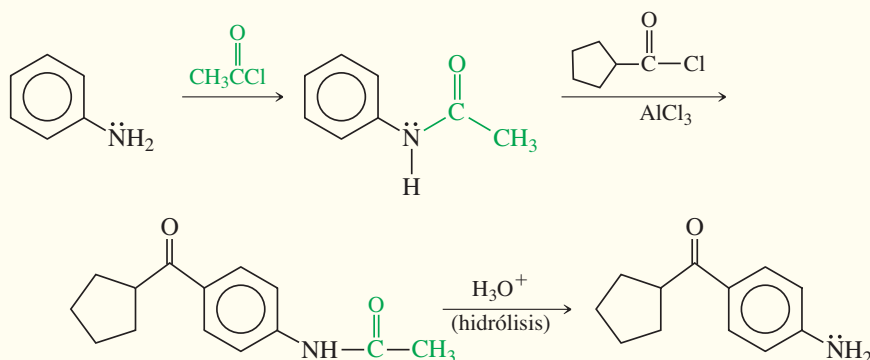


SOLUCIÓN

Intentar la acilación de Friedel-Crafts de la anilina tendría varios problemas. El grupo amino libre puede atacar tanto al cloruro de ácido como al catalizador que es un ácido de Lewis.



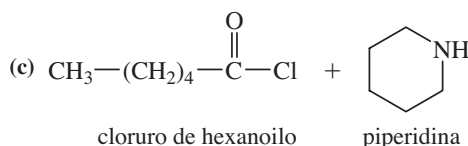
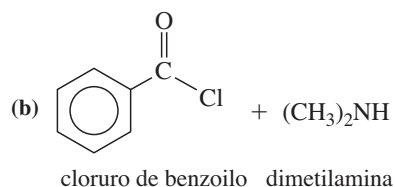
Podemos controlar la nucleofilicidad del grupo amino de la anilina convirtiéndola a una amida, la cual es todavía activadora y *orto*-, *para*-directora en la reacción de Friedel-Crafts. La acilación, seguida por la hidrólisis de la amida, forma el producto deseado.



PROBLEMA 19-17

Proporcione los productos esperados a partir de las siguientes reacciones.

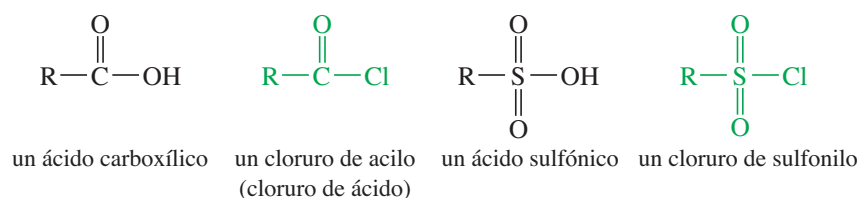
(a) cloruro de acetilo + etilamina



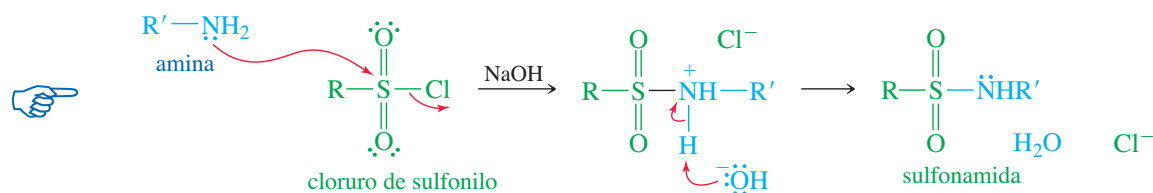
19-14

Formación de sulfonamidas

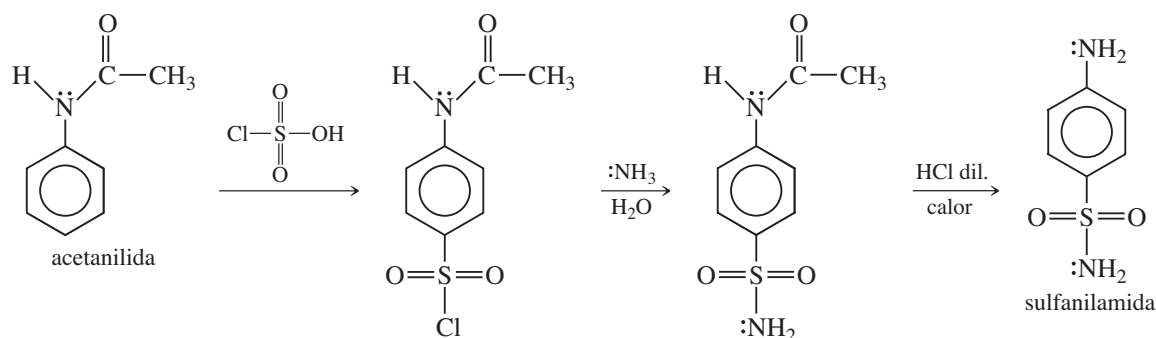
Los cloruros de sulfonilo son los cloruros de ácido de los ácidos sulfónicos. Como los cloruros de acilo, los cloruros de sulfonilo son muy electrofílicos.



Una amina primaria o secundaria ataca a un cloruro de sulfonilo y desplaza el ion cloruro para formar una amida. A las amidas de los ácidos sulfónicos se les llama **sulfonamidas**. Esta reacción es similar a la formación de un éster de un ácido sulfónico a partir de un cloruro de sulfonilo (como el cloruro de tosilo) y un alcohol (sección 11-5).



Los *fármacos sulfa* son una clase de sulfonamidas que se usan como agentes antibacteriales. En 1936, se descubrió que la sulfanilamida era efectiva contra las infecciones causadas por los estreptococos. La sulfanilamida se sintetiza a partir de la acetanilida (teniendo el grupo amino protegido como una amida) por clorosulfonación seguido por el tratamiento con amoníaco. La reacción final es la hidrólisis del grupo protector para formar la sulfanilamida.

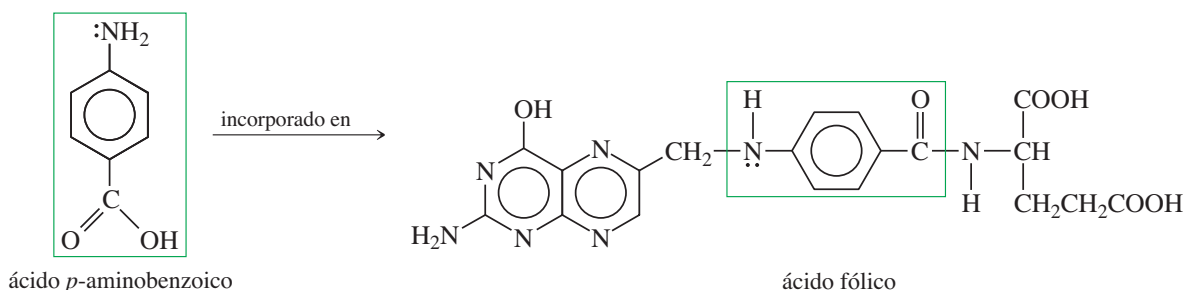


Durante la Segunda Guerra Mundial los soldados estadounidenses cargaban un botiquín que contenía sulfanilamida en polvo y en tabletas. Los médicos ponían el polvo en las heridas abiertas para combatir la infección y las tabletas se usaban para prevenir y tratar la gangrena, neumonía y otras enfermedades causadas en el campo de batalla.

PROBLEMA 19-18

¿Qué sucedería en la síntesis de la sulfanilamida si el grupo amino no fuera protegido como una amida en el paso de la clorosulfonación?

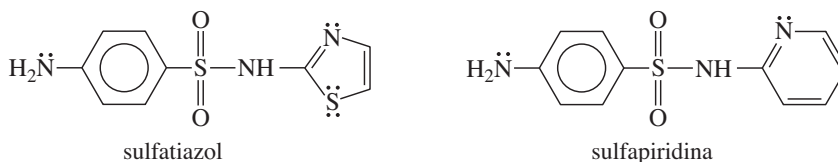
La actividad biológica de la sulfanilamida ha sido estudiada en detalle. Parece que la sulfanilamida es un análogo del ácido *p*-aminobenzoico. Los estreptococos usan el ácido *p*-aminobenzoico para sintetizar el ácido fólico, un componente esencial para el crecimiento y la reproducción.



La sulfanilamida no puede usarse para formar ácido fólico. Las enzimas bacterianas no pueden distinguir entre la sulfanilamida y el ácido *p*-aminobenzoico. La producción del ácido fólico activo se inhibe y el organismo detiene su crecimiento. La sulfanilamida no mata la bacteria, pero inhibe su crecimiento y reproducción, permitiendo que los propios mecanismos de defensa del cuerpo destruyan la infección.

PROBLEMA 19-19

Muestre cómo emplearía el mismo cloruro de sulfonilo usado en la síntesis de sulfanilamida para preparar sulfatiazol y sulfapiridina.



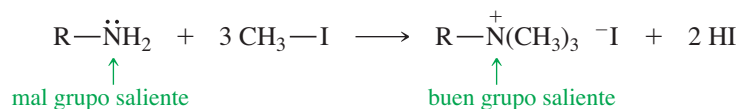
La efectividad de los fármacos sulfa está limitada en la actualidad debido a la resistencia bacteriana. Un mecanismo usado por las cepas resistentes es producir ácido *p*-aminobenzoico en exceso, diluyendo muy bien la concentración del fármaco.

19-15

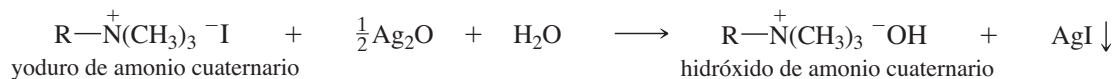
Aminas como grupos salientes: eliminación de Hofmann

Las aminas pueden convertirse en alquenos por medio de reacciones de eliminación, de manera muy similar a como alcoholes y haluros de alquilo experimentan una eliminación para formar alquenos (secciones 11-10 y 7-9). Sin embargo, una amina no se puede eliminar de forma directa, debido a que el grupo saliente sería un ion amiduro ($^-\text{NH}_2$ o ^-NHR), el cual es una base muy fuerte y un mal grupo saliente.

Un grupo amino puede convertirse en un buen grupo saliente por metilación exhaustiva, la cual lo convierte en una sal de amonio cuaternario que puede salir como una amina neutra. Por lo general la metilación exhaustiva se lleva a cabo usando yoduro de metilo.

Metilación exhaustiva de una amina

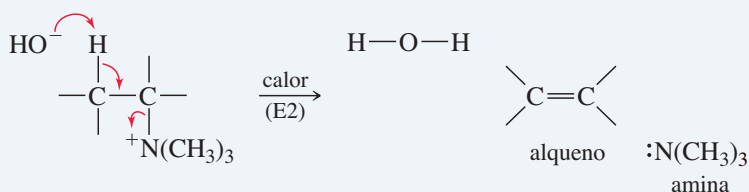
Por lo general la eliminación de la sal de amonio cuaternario se lleva a cabo mediante un mecanismo E2, el cual requiere una base fuerte. Para proporcionar ésta, el yoduro de amonio cuaternario se convierte en la sal de hidróxido por tratamiento con óxido de plata.

Conversión a la sal de hidróxido

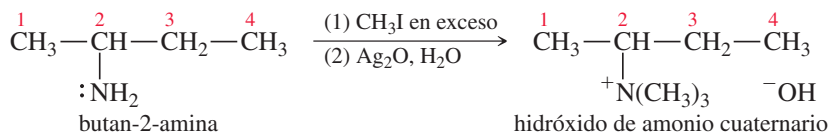
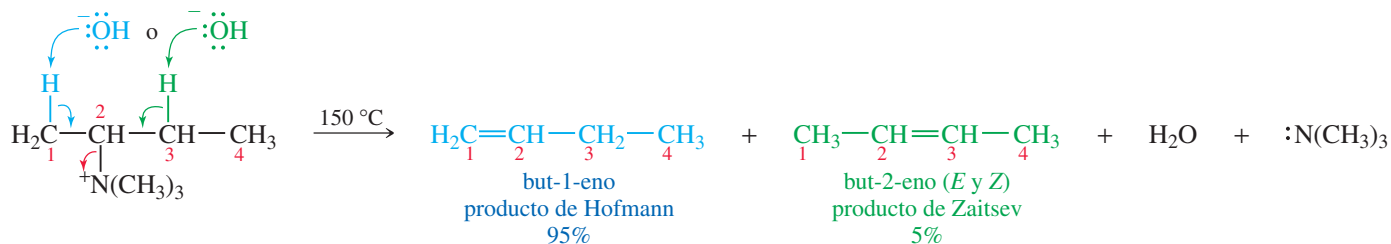
El calentamiento del hidróxido de amonio cuaternario resulta en una eliminación E2 y la formación de un alqueno. A esta eliminación del hidróxido de amonio cuaternario se le llama **eliminación de Hofmann**.

MECANISMO 19-4 Eliminación de Hofmann

La eliminación de Hofmann se realiza en una reacción E2 concertada de un solo paso, donde una amina es el grupo saliente.

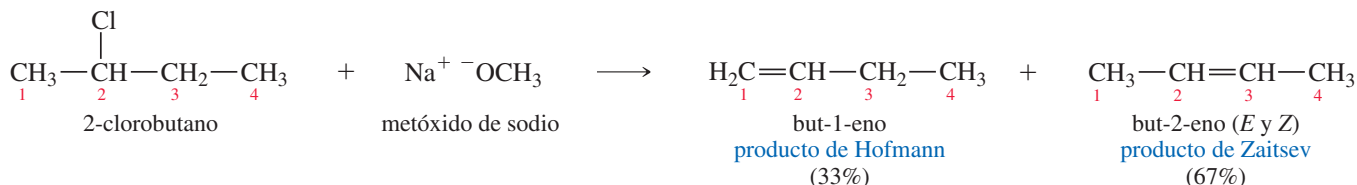


Por ejemplo, cuando la butan-2-amina se metila de manera exhaustiva, se convierte en la sal de hidróxido y se calienta, ocurre la eliminación para formar una mezcla de but-1-eno y but-2-eno.

Metilación exhaustiva y conversión en la sal de hidróxido*Calentamiento y eliminación de Hofmann*

En el capítulo 7 explicamos que la eliminación de los haluros de alquilo siguen por lo general la regla de Zaitsev: es decir, predomina el alqueno más sustituido. Esta regla aplica debido a que el alqueno más sustituido es usualmente el más estable. Sin embargo, en la eliminación de Hofmann el producto es el alqueno *menos* sustituido. Con frecuencia clasificamos una eliminación como la que produce principalmente el *producto de Zaitsev* (el alqueno más sustituido) o el *producto de Hofmann* (el alqueno menos sustituido), respectivamente.

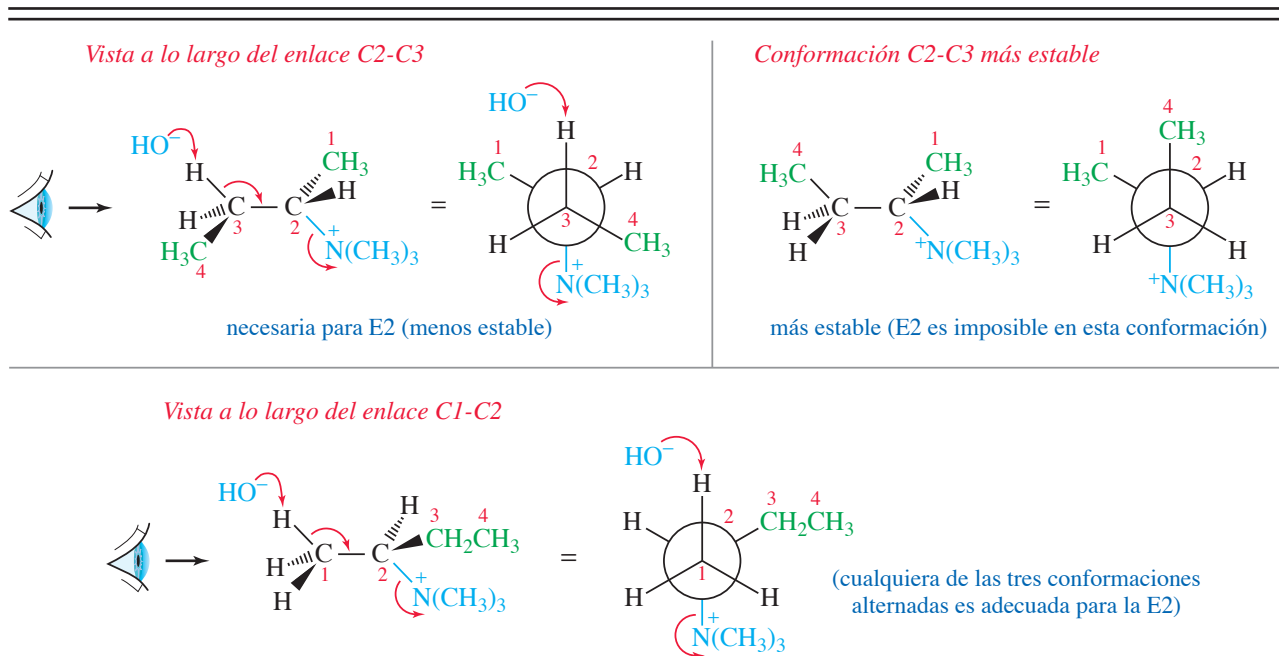
Eliminación Zaitsev



La eliminación de Hofmann produce preferentemente los alquenos menos sustituidos y esto depende de varios factores. Uno de los más importantes involucra el volumen total del grupo saliente. Recuerde que el mecanismo de la E2 requiere de un arreglo anti-coplanar del protón y el grupo saliente (sección 7-9). El grupo saliente trialkilamina extremadamente grande, con frecuencia interfiere en la eliminación de Hofmann con este arreglo coplanar.

La figura 19-12 muestra la estereoquímica de la eliminación de Hofmann de la butan-2-amina. Se elimina la sal de amonio metilada por la pérdida de la trimetilamina y un protón del carbono C1 o C3. Las conformaciones posibles a lo largo del enlace C2—C3 se muestran en la parte superior de la figura 19-12. Un arreglo anti-coplanar entre el protón del C3 y el grupo saliente produce una interacción gauche desfavorable entre el grupo metilo del C4 y el grupo voluminoso trimetilamonio. La conformación más estable alrededor del enlace C2—C3 tiene un grupo metilo en la posición anti-coplanar, evitando la eliminación a lo largo del enlace C2—C3.

La mitad inferior de la figura 19-12 muestra las conformaciones a lo largo del enlace C1—C2. *Cualquiera* de las tres conformaciones alternadas del enlace C1—C2 produce una re-



■ FIGURA 19-12

Eliminación de Hofmann de la butan-2-amina metilada de manera exhaustiva. La conformación más estable del enlace C2—C3 no tiene protón en el C3 en una relación anti con el grupo saliente. Sin embargo, a lo largo del enlace C1—C2, cualquier conformación alternada tiene una relación anti entre un protón y el grupo saliente. La sustracción de un protón del C1 forma el producto de Hofmann.

lación anti entre uno de los protones y el grupo saliente. El producto de Hofmann predomina debido a que la eliminación de uno de los protones del C1 involucra una energía menor, siendo este estado de transición más probable que el estado de transición impedido necesario para la eliminación de Zaitsev (C2—C3).

La eliminación de Hofmann se usa con frecuencia para determinar las estructuras de aminas complejas convirtiéndolas a aminas más sencillas. La dirección de la eliminación para producir el alqueno menos sustituido es por lo general predecible. La figura 19-13 muestra dos ejemplos que usan la eliminación de Hofmann de aminas complejas para obtener aminas más sencillas.

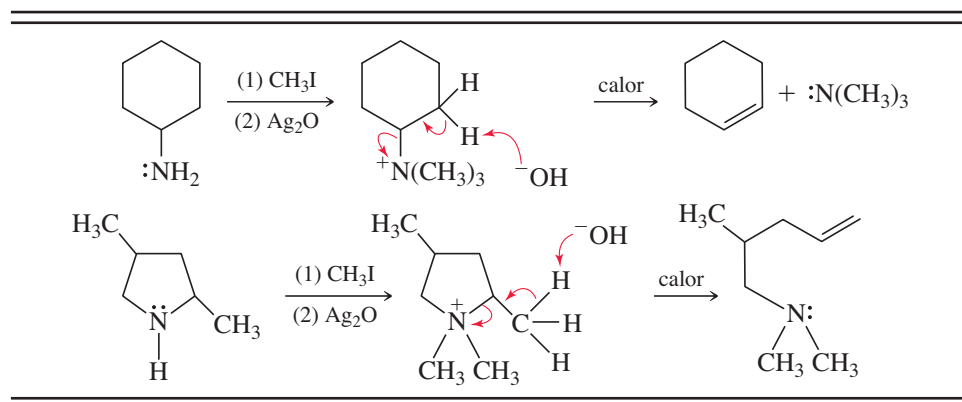
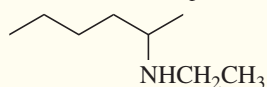


FIGURA 19-13
Ejemplos de la eliminación de Hofmann. El alqueno menos sustituido es por lo general el producto favorecido.

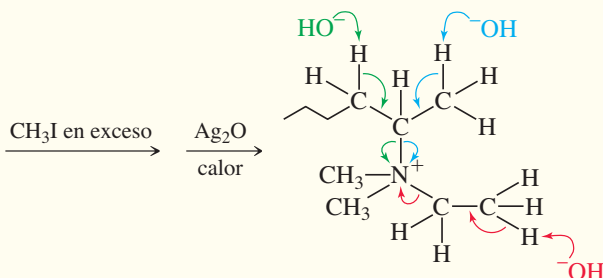
PROBLEMA RESUELTO 19-2

Prediga el(los) producto(s) principal(es) formado(s) cuando la siguiente amina se trata con yodometano en exceso, seguida por calentamiento con óxido de plata.

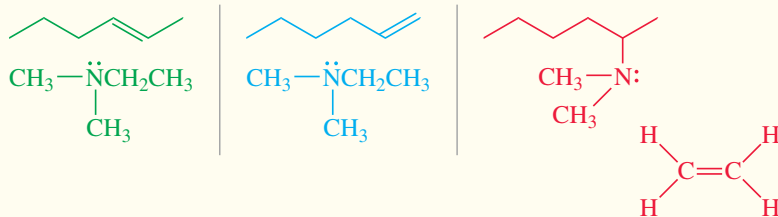


SOLUCIÓN

Resolver este tipo de problema requiere encontrar cada eliminación posible de la sal metilada. En este caso, la sal tiene la siguiente estructura:



Las flechas verdes, azules y rojas muestran las tres formas de eliminación posibles. Los productos correspondientes son



El primer alqueno (verde) tiene un enlace doble disustituido. El segundo alqueno (azul) es monosustituido y el alqueno de color rojo (etileno) tiene un enlace doble no sustituido. Se puede predecir que los productos de color rojo serán los favorecidos.

Consejo para resolver problemas

La clave para resolver problemas de eliminación de Hofmann es encontrar todas las posibles maneras en las que puede llevarse a cabo una eliminación en el compuesto. Después, la que forme el alqueno menos sustituido será la favorecida.

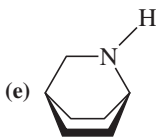
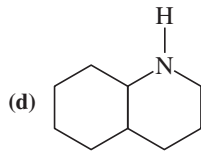
Consejo para resolver problemas

Algunos de los requisitos esteoquímicos de la eliminación de Hofmann se estudian mejor usando modelos. Los modelos son esenciales para resolver problemas que involucren esta eliminación, como el problema 19-20.

PROBLEMA 19-20

Prediga los productos principales formados cuando las aminas siguientes experimentan metilación exhaustiva, tratamiento con Ag_2O y calentamiento.

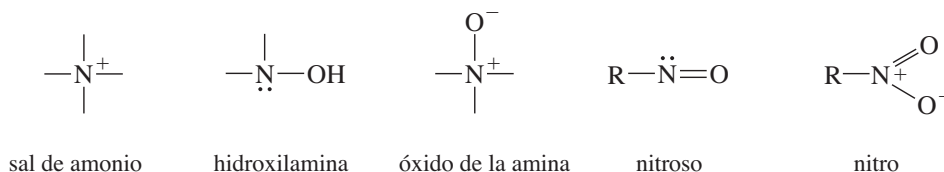
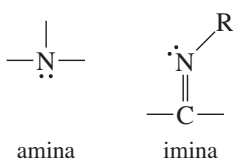
- (a) hexan-2-amina (b) 2-metilpiperidina (c) *N*-etilpiperidina

**19-16**

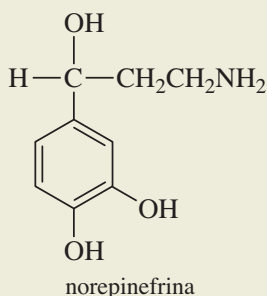
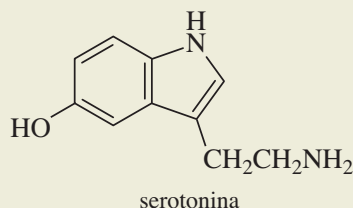
Oxidación de aminas; eliminación de Cope

Las aminas se oxidan fácilmente y la oxidación es con frecuencia una reacción secundaria en la síntesis de aminas. Las aminas también se oxidan durante el almacenamiento al estar en contacto con el aire. La prevención de la oxidación por el aire es una de las razones para convertir las aminas en sus sales para su almacenamiento o uso como medicinas.

Las siguientes estructuras parciales muestran algunos de los enlaces y estados de oxidación de las aminas:

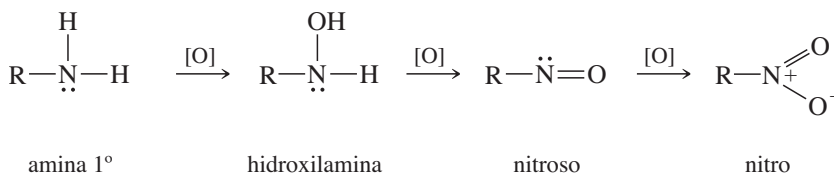


Las aminas primarias se oxidan en el cuerpo por la monoamina oxidasa (MAO). Ésta convierte la amina a una imina, la cual se hidroliza para producir un aldehído y amoníaco. Una función de la MAO es regular los niveles de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina. Los inhibidores de la monoamina oxidasa evitan la oxidación (e inactivación) de estos neurotransmisores, elevando así el estado de ánimo. Los inhibidores de la MAO fueron los primeros antidepresivos, pero se usan muy poco en la actualidad debido a sus numerosos efectos secundarios.

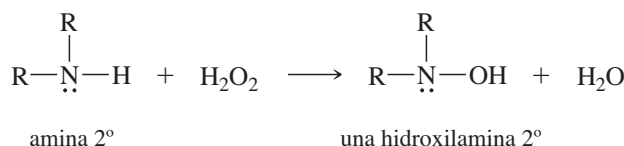


Dependiendo de sus estructuras específicas, estos estados son por lo general más oxidados a medida que vamos de izquierda a derecha. (Observe el incremento en el número de enlaces con el oxígeno).

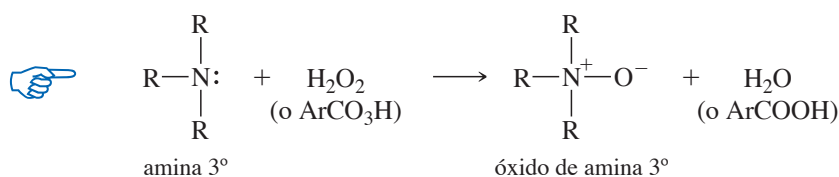
La mayoría de las aminas se oxidan por medio de oxidantes comunes como el H_2O_2 , permanganato y peroxiacidos. Las aminas primarias se oxidan con facilidad, pero dan como resultado mezclas complejas de los productos. La siguiente secuencia muestra los productos de oxidación de una amina primaria, el estado de oxidación aumenta de izquierda a derecha. El símbolo [O] se usa para un agente oxidante cualquiera.



Las aminas secundarias se oxidan con facilidad a **hidroxilaminas**. Sin embargo, los productos secundarios se forman con frecuencia y el rendimiento puede ser bajo. El mecanismo de las oxidaciones de las aminas no está bien determinado, debido en parte a que hay varios mecanismos de reacción posibles (en especial los que involucran radicales libres).



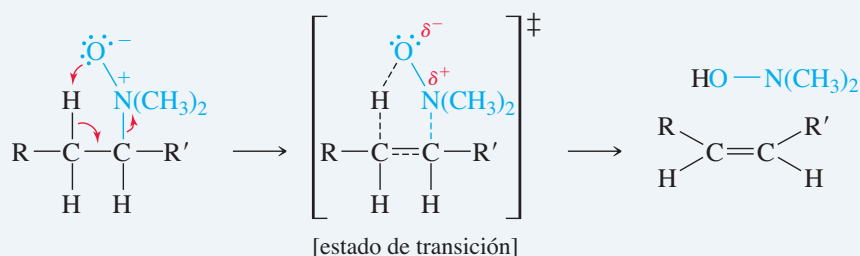
Las aminas terciarias se oxidan a **óxidos de amina**, con frecuencia en buenos rendimientos. Puede usarse H_2O_2 , o un peroxiacido para esta oxidación. Observe que un óxido de amina debe dibujarse con una carga positiva total en el nitrógeno y una carga negativa en el oxígeno, como en los compuestos nitro. Debido a que el enlace N—O del óxido de amina se forma por la donación de los electrones del nitrógeno, este enlace se escribe con frecuencia como una flecha ($\text{N} \rightarrow \text{O}$) en la literatura más antigua



Debido a la carga positiva en el nitrógeno, el óxido de amina puede experimentar una **eliminación de Cope**, muy similar a la eliminación de Hofmann de una sal de amonio cuaternario. El óxido de amina actúa como su propia base a través de un estado de transición cíclico, por lo que no se necesita una base fuerte. La eliminación de Cope por lo general produce la misma orientación que la eliminación de Hofmann, resultando en el alqueno menos sustituido.

MECANISMO 19-5 Eliminación de Cope de un óxido de amina

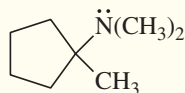
La eliminación de Cope se realiza en una eliminación interna concertada de un paso usando un óxido de amina que actúa como base y como grupo saliente. Se requiere la estereoquímica *sin* para la eliminación de Cope.



La eliminación de Cope se efectúa en condiciones más moderadas que la eliminación de Hofmann. Es muy útil para obtener un alqueno reactivo o poco estable mediante la eliminación de una amina. Debido a que la eliminación de Cope involucra un estado de transición cíclico, ocurre con estereoquímica *sin*.

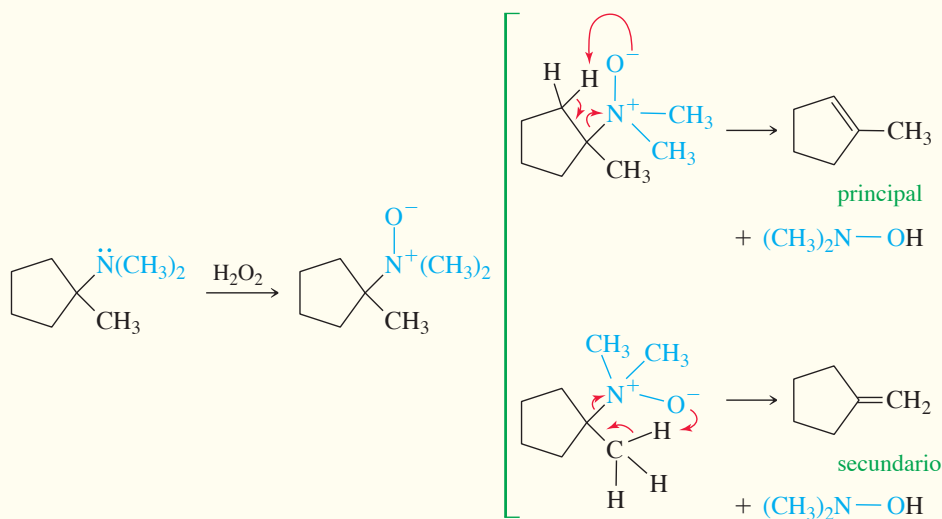
PROBLEMA RESUELTO 19-3

Prediga los productos esperados cuando el siguiente compuesto se trata con H_2O_2 y se calienta.



SOLUCIÓN

La oxidación convierte la amina terciaria en un óxido de amina. La eliminación de Cope puede producir cualquiera de los dos alquenos. Esperamos que se favorezca la eliminación hacia los hidrógenos menos impedidos, formándose el producto de Hofmann.



PROBLEMA 19-21

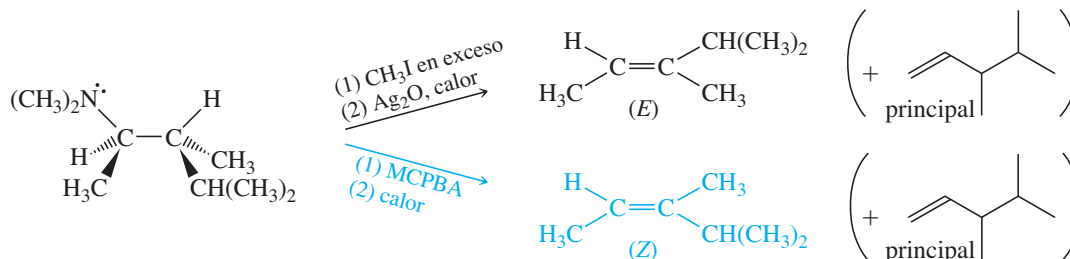
Escriba los productos esperados cuando se tratan las siguientes aminas terciarias con un peroxiácido y se calientan.

- (a) *N,N*-dimetilhexan-2-amina (b) *N,N*-dietilhexan-2-amina
(c) ciclohexildimetilamina (d) *N*-etilpiperidina

PROBLEMA 19-22

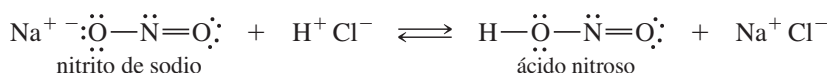
Cuando el isómero (*R,R*) de la amina mostrado se trata con yoduro de metilo en exceso, después con óxido de plata y por último se calienta, el producto principal es el producto de Hofmann.

- (a) Dibuje la estructura del producto principal (de Hofmann).
(b) Algo del producto de Zaitsev también se forma. Éste tiene la configuración (*E*). Cuando la misma amina se trata con MCPBA y se calienta, el producto Zaitsev tiene la configuración (*Z*). Dibuje la estereoquímica de los estados de transición para explicar estas observaciones.

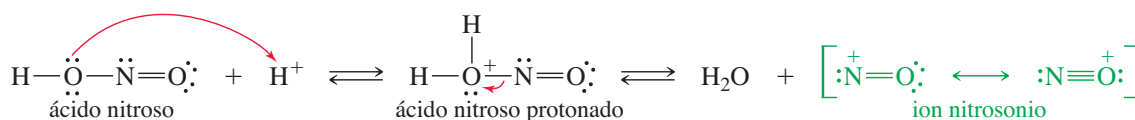
**19-17**

Reacciones de aminas con ácido nitroso

Las reacciones de aminas con ácido nitroso ($\text{H}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$) son muy útiles en la síntesis. Debido a que el ácido nitroso es inestable, se genera *in situ* (en la mezcla de reacción) a partir del nitrito de sodio (NaNO_2) con ácido clorhídrico diluido y frío.



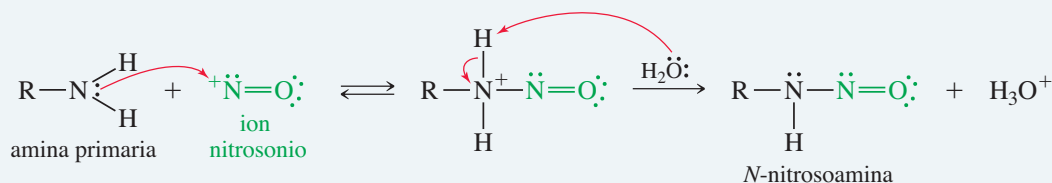
En una disolución ácida, el ácido nitroso puede protonarse y perder agua para formar el ion nitrosonio, $^+\text{N}=\text{O}$. El ion nitrosonio es el intermediario reactivo en la mayoría de las reacciones de aminas con ácido nitroso.



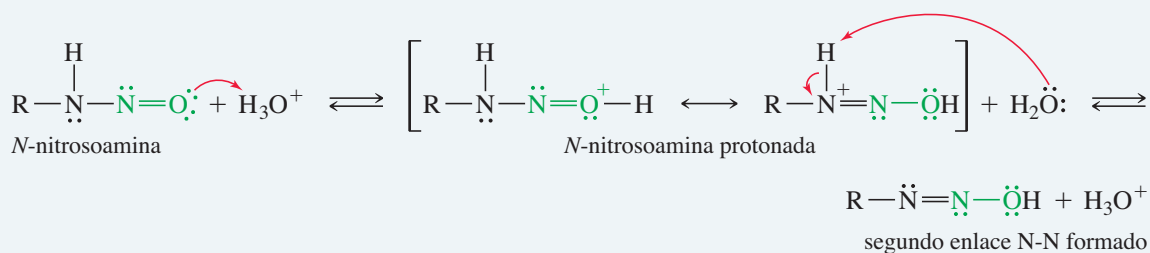
Reacción con aminas primarias: formación de sales de diazonio Las aminas primarias reaccionan con ácido nitroso, mediante el ion nitrosonio, para formar los cationes diazonio que tienen la estructura $\text{R}-\text{N}\equiv\text{N}$. Este procedimiento se llama **diazotización** de una amina. Las sales de diazonio son productos útiles obtenidos de las reacciones de las aminas con ácido nitroso. El mecanismo para la formación de la sal de diazonio comienza con un ataque nucleofílico sobre el ion nitrosonio para formar una *N*-nitrosoamina.

MECANISMO 19-6 Diazotización de una amina

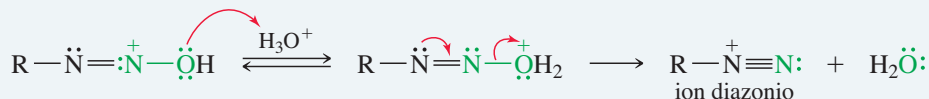
Parte 1: el ataque sobre el ion nitrosonio (un electrófilo fuerte), seguido por la desprotonación, produce una *N*-nitrosoamina.



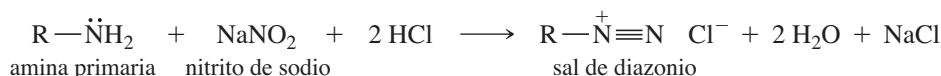
Parte 2: la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno forma un grupo hidroxilo y un segundo enlace N—N (esto representa una tautomerización).



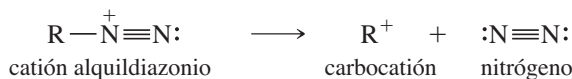
Parte 3: la protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua, produce el ion diazonio.



La reacción de diazotización general es



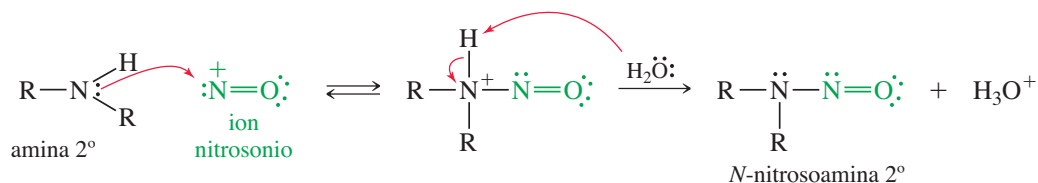
Las sales de alquildiazonio son inestables. Se descomponen para producir nitrógeno y carbocationes.



La fuerza motriz para esta reacción es la formación de N_2 , una molécula excepcionalmente estable. Los carbocationes formados de esta manera reaccionan como otros que hemos explicado; mediante un ataque nucleofílico producen una sustitución, mediante la pérdida de un protón dan una eliminación, y pueden dar productos de reordenamiento. Debido a la gran competencia de los diferentes mecanismos de reacción, las sales de alquildiazonio por lo general se descomponen para producir mezclas complejas de productos. Por lo tanto, la diazotización de alquilaminas primarias no se usa mucho en la síntesis.

Sin embargo, las sales de arildiazonio (formadas a partir de arilaminas) son relativamente estables y actúan como intermediarios en una variedad de reacciones importantes en la síntesis. En la sección 19-18 se explicarán estas reacciones.

Reacciones con aminas secundarias: formación de N-nitrosoaminas Las aminas secundarias reaccionan con el ion nitrosonio para formar **N-nitrosoaminas** secundarias, en ocasiones llamadas *nitrosaminas*.



Las N-nitrosoaminas secundarias son estables en las condiciones de reacción debido a que no tienen el protón N—H necesario para la tautomería (mostrado en el mecanismo 19-6 con una amina primaria) para formar un ion diazonio. Las N-nitrosoaminas secundarias generalmente se separan de la mezcla de reacción como un aceite.

Cantidades pequeñas de N-nitrosoaminas han demostrado que ocasionan cáncer en animales de laboratorio. Estos hallazgos han generado preocupación en el uso del nitrito de sodio como conservador de carnes como el tocino, jamón y salchichas. Cuando la carne se ingiere, el nitrito de sodio se combina con el ácido del estómago para formar ácido nitroso, el cual puede convertir a las aminas presentes en el alimento a N-nitrosoaminas. Debido a que los nitritos

están presentes de manera natural en muchos otros alimentos, no está claro por qué representa un riesgo adicional el uso del nitrito de sodio como conservador de carnes. Se están realizando más investigaciones en esta área para evaluar este riesgo.

La reacción más útil de las aminas con ácido nitroso es la reacción de las arilaminas para formar sales de arildiazonio. A continuación veremos la manera en que estas sales de diazonio pueden usarse como intermediarios en síntesis.

PROBLEMA 19-23

Prediga los productos de las reacciones de las siguientes aminas con nitrito de sodio en HCl diluido.

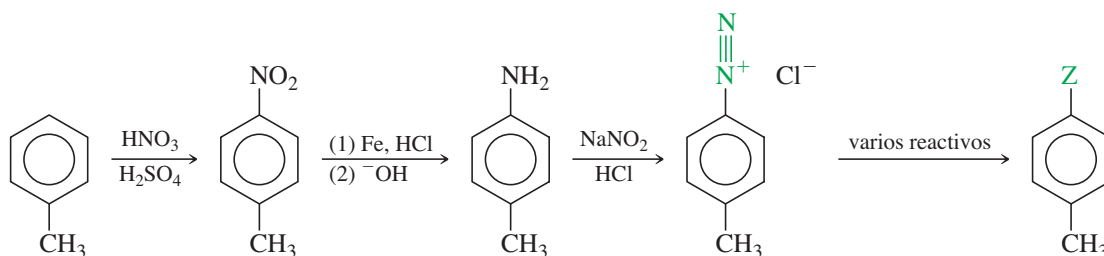
- (a) ciclohexanamina (b) *N*-etilhexan-2-amina (c) piperidina (d) anilina

19-18

Reacciones de sales de arildiazonio

En contraste con las sales de alquildiazonio, las sales de arildiazonio son relativamente estables en disoluciones acuosas alrededor de 0-10 °C. Arriba de estas temperaturas, se descomponen y pueden explotar si se aíslan y se permite que se sequen. El grupo diazonio ($-\text{N}\equiv\text{N}$) puede sustituirse por varios grupos funcionales distintos, incluyendo $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ y los halógenos.

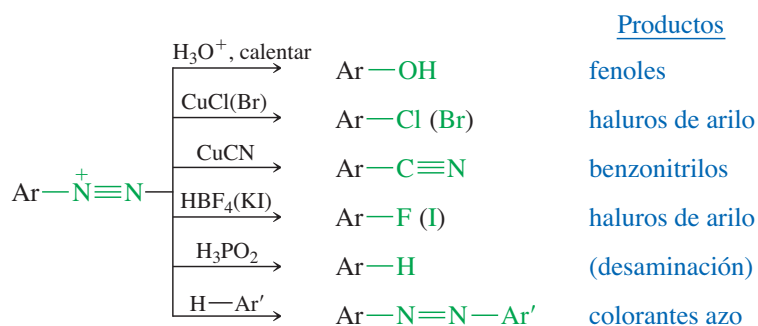
Las sales de arildiazonio se forman diazotizando una amina aromática primaria. Las aminas aromáticas primarias por lo general se preparan nitrando un anillo aromático y después reduciendo el grupo nitro a un grupo amino ($-\text{NH}_2$). De hecho, la formación y la diazotización de una amina permiten introducir una amplia variedad de grupos funcionales en el anillo aromático. Por ejemplo, a partir de tolueno se pueden preparar una variedad de productos sustituidos usando este procedimiento:



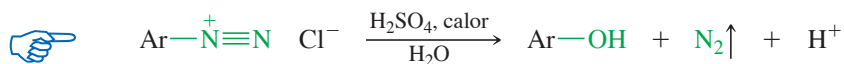
El siguiente diagrama de flujo muestra alguno de los grupos funcionales que pueden introducirse por medio de sales de arildiazonio:

Consejo para resolver problemas

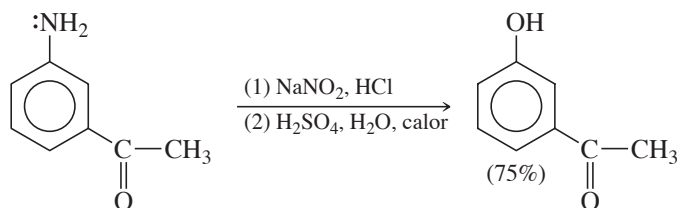
Estas reacciones de las sales de diazonio son extremadamente útiles para la resolución de problemas de síntesis de compuestos aromáticos.



Sustitución del grupo diazonio por hidróxido: hidrólisis La hidrólisis se lleva a cabo calentando la disolución ácida de una sal de arildiazonio. El grupo hidroxilo del agua sustituye al N_2 , formando un fenol. Ésta es una síntesis de fenoles útil en el laboratorio debido a que (a diferencia de la sustitución nucleofílica aromática) no requiere de sustituyentes atractores de densidad electrónica fuertes o de bases y nucleófilos fuertes.

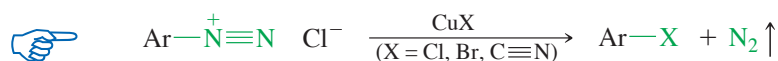


Ejemplo

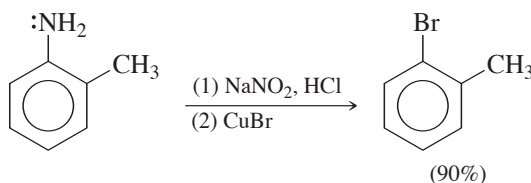
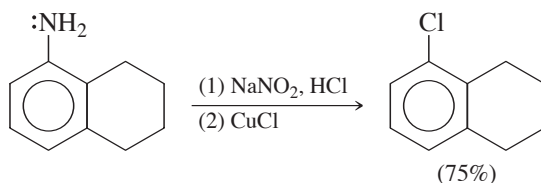


Sustitución del grupo diazonio por cloruro, bromuro o cianuro: la reacción de Sandmeyer Las sales de cobre (I) (sales cuprosas) tienen una afinidad especial por las sales de diazonio. El cloruro cuproso, el bromuro cuproso y el cianuro cuproso reaccionan con sales de arildiazonio para formar cloruros de arilo, bromuros de arilo y cianuros de arilo. El empleo de sales cuprosas para sustituir los grupos arildiazonio se conoce como la **reacción de Sandmeyer**. La reacción de Sandmeyer (usando cianuro cuproso) es también un método excelente para introducir un sustituyente con carbono a un anillo aromático.

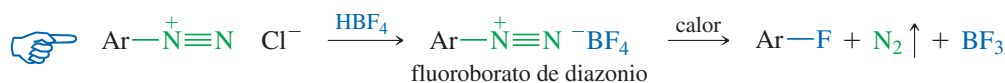
Reacción de Sandmeyer



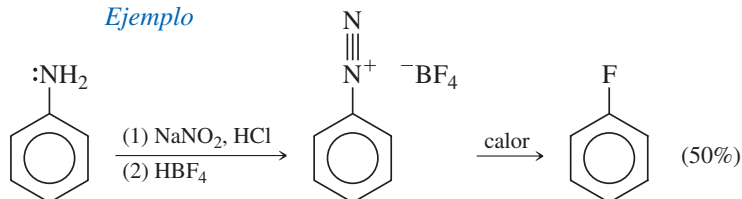
Ejemplos



Sustitución del grupo diazonio por fluoruro o yoduro Cuando se trata una sal de arildiazonio con ácido fluorobórico (HBF_4), el fluoroborato de diazonio precipita de la disolución. Si esta sal precipitada se filtra y después se calienta, se descompone para formar el fluoruro de arilo. Aunque esta reacción requiere del aislamiento y el calentamiento de una sal de diazonio demasiado explosiva, puede llevarse a cabo de manera segura si se realiza cuidadosamente con el equipo apropiado. Existen pocos métodos para la preparación de fluoruros de arilo.



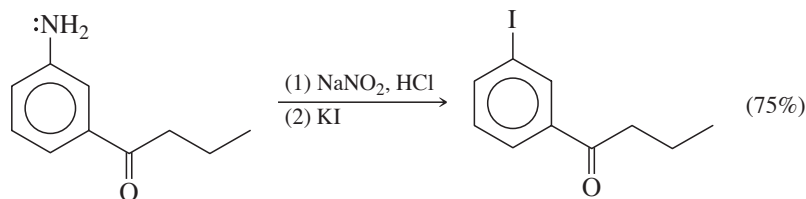
Ejemplo



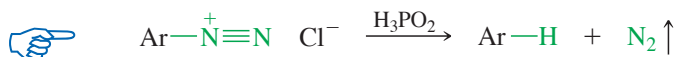
Los yoduros de arilo se forman tratando las sales de arildiazonio con yoduro de potasio. Éste es uno de los mejores métodos para la preparación de derivados de yodobenceno.



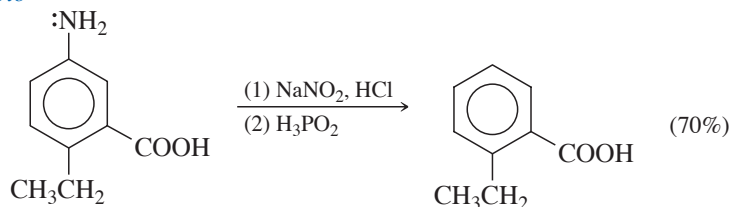
Ejemplo



Sustitución del grupo diazonio por hidrógeno: Desaminación de anilinas El ácido hipofosforoso (H_3PO_2) reacciona con las sales de arildiazonio, sustituyendo al grupo diazonio por un hidrógeno. De hecho, ésta es una reducción del ion arildiazonio.



Ejemplo



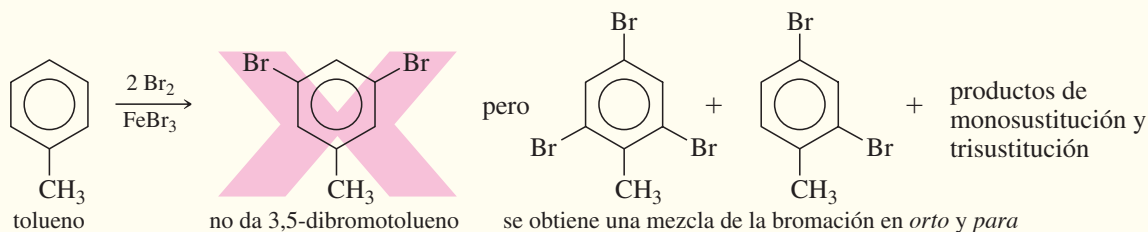
Esta reacción se usa en ocasiones para eliminar un grupo amino que se adicionó para activar al anillo. El problema resuelto 19-4 muestra cómo podría usarse esta metodología.

PROBLEMA RESUELTO 19-4

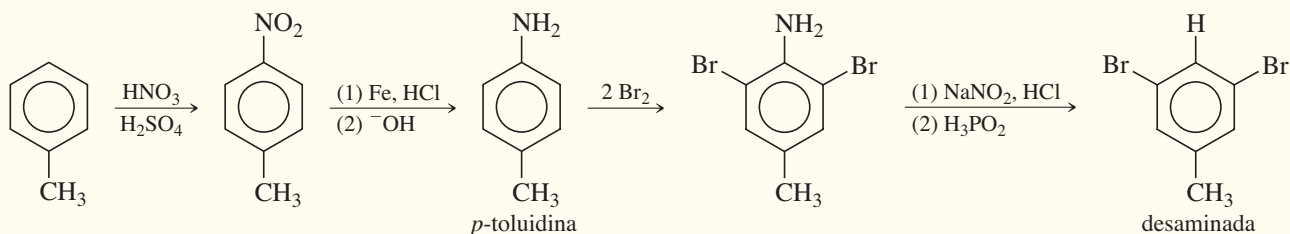
Muestre cómo convertiría el tolueno en 3,5-dibromotolueno con un rendimiento bueno.

SOLUCIÓN

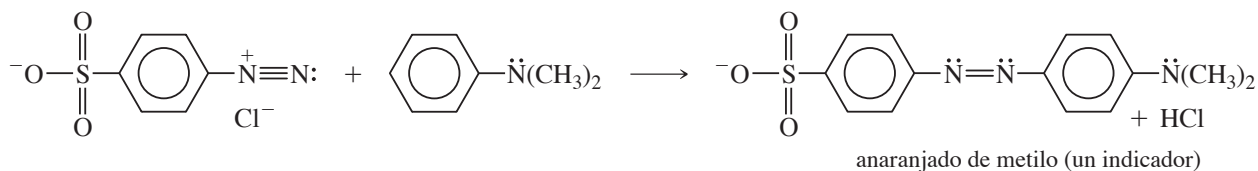
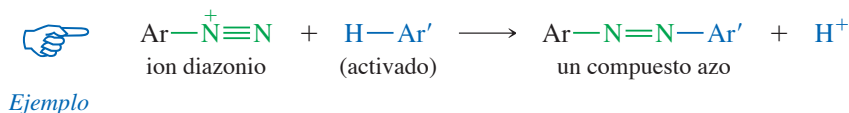
La bromación directa del tolueno no puede formar 3,5-dibromotolueno debido a que el grupo metilo activa las posiciones *orto* y *para*.



Sin embargo, a partir de *p*-toluidina (*p*-metilanilina), el grupo amino fuerte activador orienta la bromación a las posiciones *orto*. La eliminación del grupo amino (desaminación) da el producto deseado.



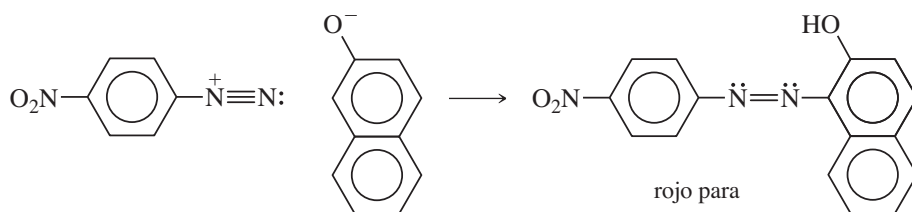
Sales de diazonio como electrófilos: Acoplamiento diazoico Los iones arildiazonio actúan como electrófilos débiles en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Los productos tienen la estructura $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}'$, que contiene el enlace **azo** $-\text{N}=\text{N}-$. Por esta razón, a los productos se les llaman compuestos azo y a la reacción se le llama **acoplamiento diazoico**. Debido a que son electrófilos débiles, las sales de diazonio sólo reaccionan con anillos fuertemente activados (como los derivados de anilina y fenol).



PROBLEMA 19-24

Proponga un mecanismo para la síntesis del anaranjado de metilo.

Los compuestos azo tienen conjugados dos anillos aromáticos sustituidos con un grupo azo, el cual es un cromóforo fuerte. Por tanto, la mayoría de los compuestos azo tienen coloración intensa y sirven como colorantes excelentes, conocidos como *colorantes azo*. Muchos colorantes azo comunes se preparan por medio del acoplamiento diazoico.



El acoplamiento diazoico con frecuencia se lleva a cabo en disoluciones básicas debido a que la desprotonación de los grupos fenólicos $-\text{OH}$ y los grupos ácido sulfónico y ácido carboxílico ayudan a activar los anillos aromáticos hacia la sustitución electrofílica aromática. Muchos de los colorantes azo comunes tienen uno o más grupos sulfonato ($-\text{SO}_3^-$) o carboxilato ($-\text{COO}^-$) en la molécula para aumentar la solubilidad en agua y para ayudar a unir el colorante a las superficies polares de fibras comunes como el algodón y la lana.

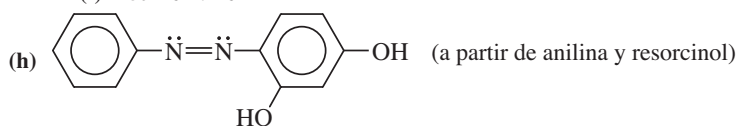
PROBLEMA 19-25

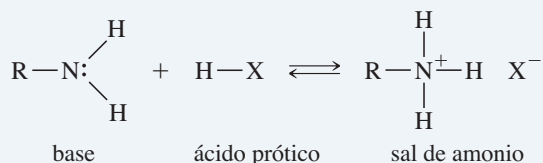
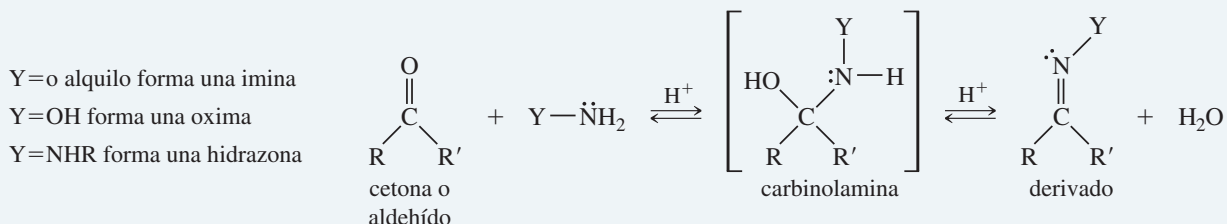
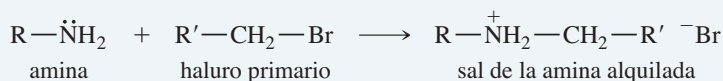
Muestre cómo podría convertir a la anilina en los siguientes compuestos.

- (a) fluorobenceno
 (c) 1,3,5-trimetilbenceno
 (e) yodobenceno

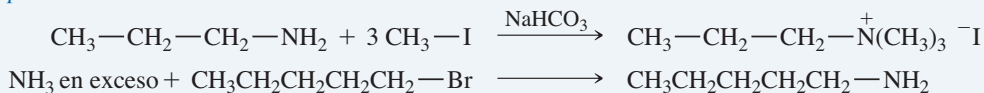
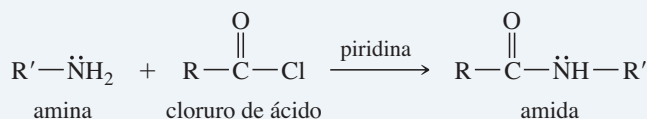
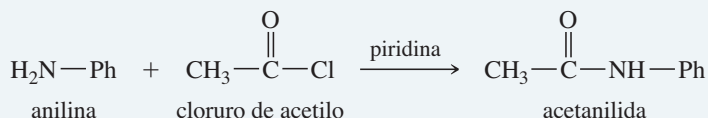
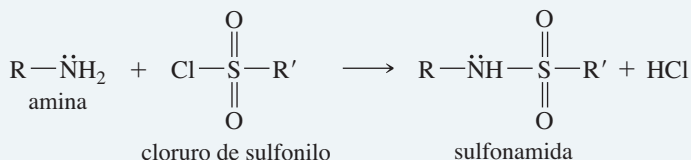
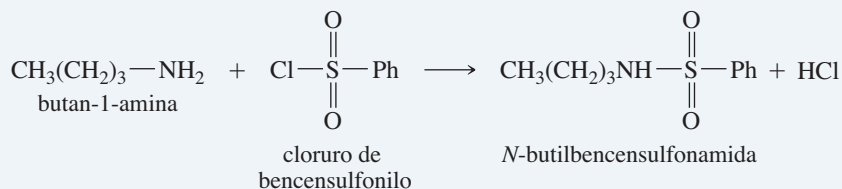
- (b) clorobenceno
 (d) bromobenceno
 (f) benzonitrilo

- (g) fenol



RESUMEN Reacciones de aminas**1. Reacción como una base** (sección 19-5)**2. Reacciones con cetonas y aldehídos** (secciones 18-16, 18-17 y 19-10)**3. Alquilación** (sección 19-12)

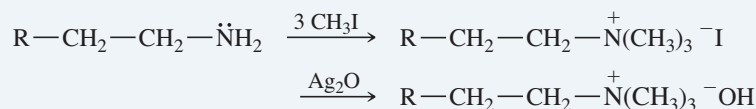
(la polialquilación es común)

Ejemplos**4. Acilación para formar amidas** (sección 19-13)*Ejemplo***5. Reacción con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidas** (sección 19-14)*Ejemplo*

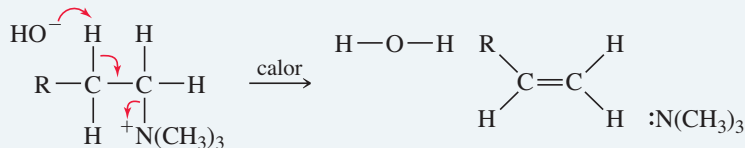
6. Eliminaciones de Hofmann y Cope

a. Eliminación de Hofmann (sección 19-15)

Conversión al hidróxido de amonio cuaternario

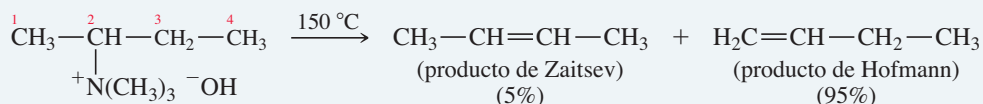


Eliminación

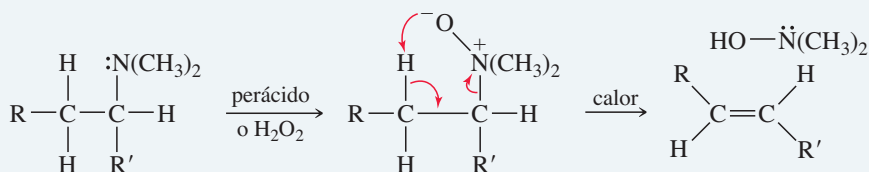


La eliminación de Hofmann generalmente produce el alqueno menos sustituido.

Ejemplo



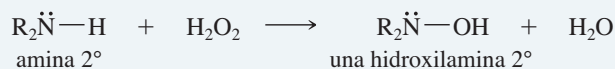
b. Eliminación de Cope del óxido de una amina terciaria (sección 19-16)



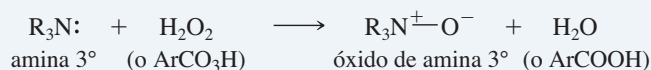
La eliminación de Cope también produce el alqueno menos sustituido

7. Oxidación (sección 19-16)

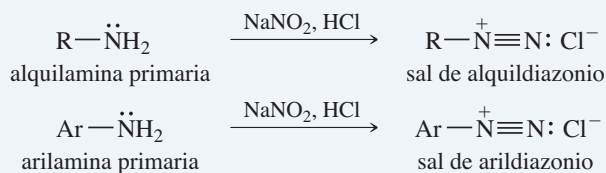
a. Aminas secundarias



b. Aminas terciarias

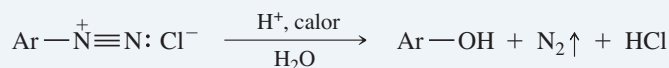


8. Diazotización (sección 19-17)

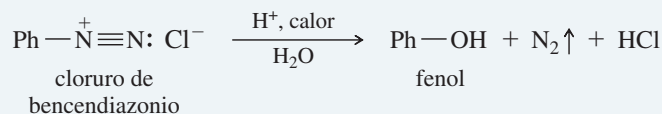


a. Reacciones de sales de diazonio (sección 19-18)

(I) Hidrólisis

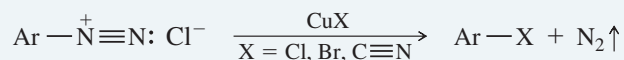


Ejemplo

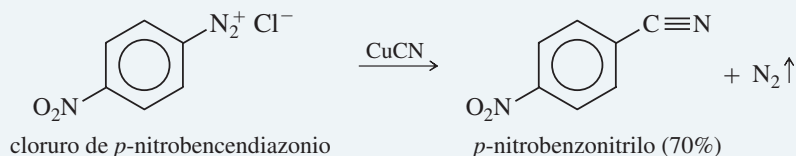
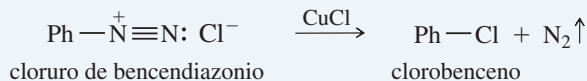


(Continúa)

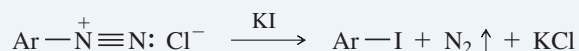
(II) Reacción de Sandmeyer



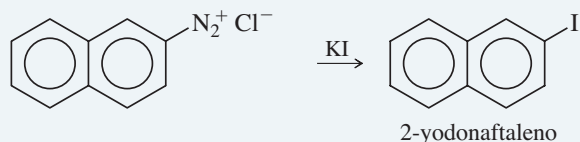
Ejemplos



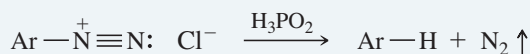
(III) Sustitución por fluoruro o yoduro



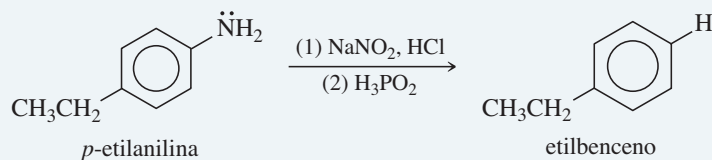
Ejemplo



(IV) Sustitución por hidrógeno



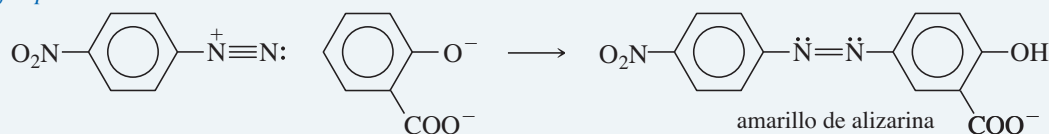
Ejemplo



(V) Acoplamiento diazoico



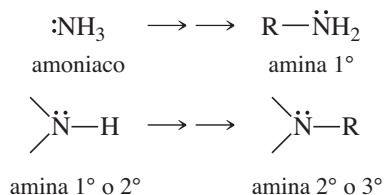
Ejemplo



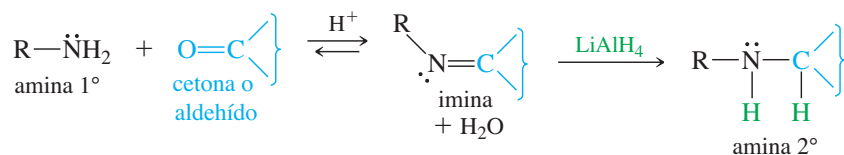
19-19

Síntesis de aminas por aminación reductiva

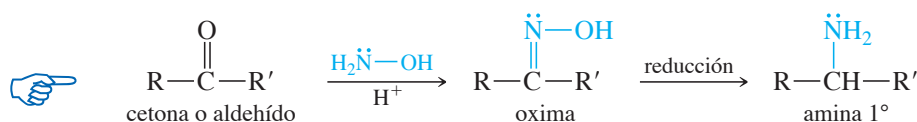
Hay muchos métodos para la preparación de aminas. La mayoría de éstos emplea las reacciones de aminas estudiadas en las secciones anteriores. La mayoría de las síntesis de aminas comunes comienzan con amoníaco o una amina y adicionan otro grupo alquilo. Este proceso convierte al amoníaco en una amina primaria o una amina primaria a una amina secundaria, o una amina secundaria a una amina terciaria.



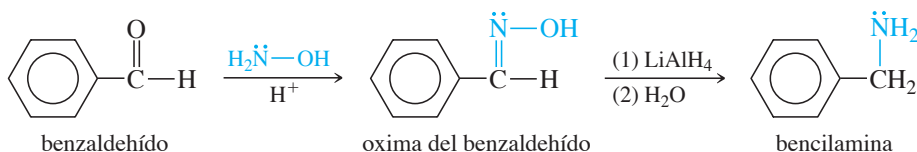
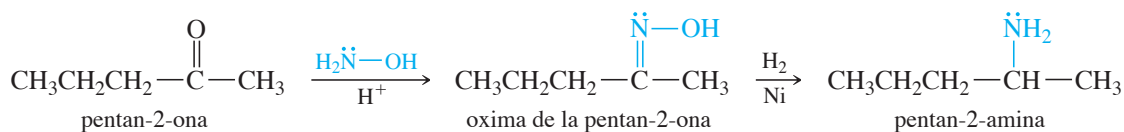
La **aminación reductiva** es la síntesis de aminas más general y permite adicionar un grupo alquilo primario o secundario a una amina. La aminación reductiva es un procedimiento de dos pasos. Primero formamos un derivado de amina u oxima de una cetona o un aldehído, y después se reduce a la amina. De hecho, la aminación reductiva adiciona un grupo alquilo al átomo de nitrógeno. El producto puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de si la amina inicial tenía cero, uno o dos grupos alquilo.



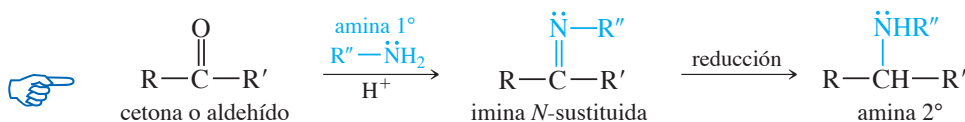
Aminas primarias Las aminas primarias resultan de la condensación de hidroxilamina (cero grupos alquilo) con una cetona o un aldehído, seguida por la reducción de la oxima. Se usa hidroxilamina en vez de amoníaco debido a que la mayoría de las oximas son compuestos estables fáciles de aislar. La oxima se reduce usando una reducción catalítica, hidruro de litio aluminio o zinc y HCl.



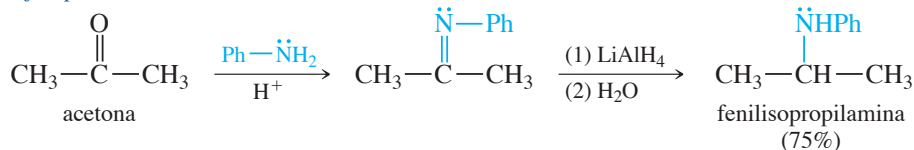
Ejemplos



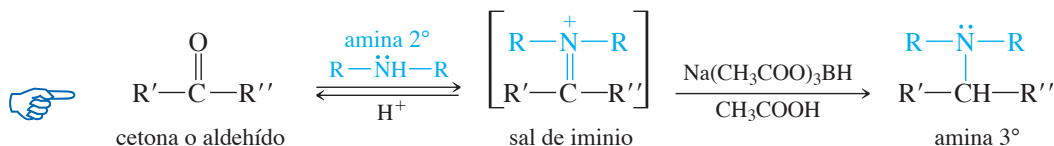
Aminas secundarias La condensación de una amina primaria con una cetona o un aldehído forma una imina *N*-sustituída (una base de Schiff). La reducción de la imina forma una amina secundaria.



Ejemplo

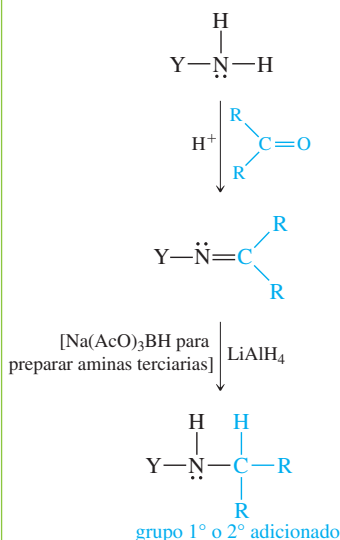


Aminas terciarias La condensación de una amina secundaria con una cetona o un aldehído produce una sal de iminio. Las sales de iminio con frecuencia son inestables, por lo que muy rara vez se aíslan. Un reactivo reductor presente en la disolución reduce la sal de iminio a una amina terciaria. El reactivo reductor debe reducir la sal de iminio, pero no debe reducir el grupo carbonilo de la cetona o del aldehído. El triacetoxiborohidruro de sodio $[\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}]$ o $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ es menos reactivo que el borohidruro de sodio y no reduce el grupo carbonilo. El triacetoxiborohidruro de sodio actualmente es el reactivo más empleado, en vez del cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN), el cual es más tóxico y no es tan efectivo.



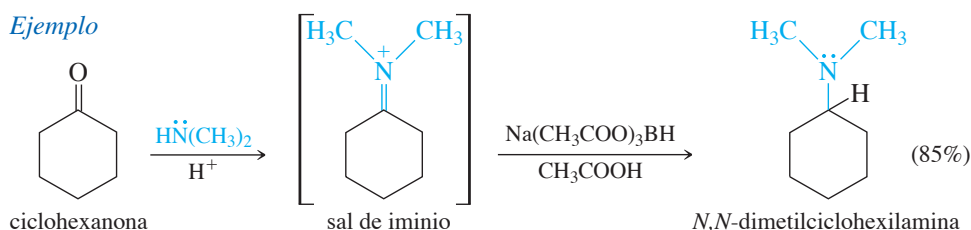
Consejo para resolver problemas

La aminación reductiva es la síntesis más útil de aminas. Adiciona un grupo alquilo 1° o 2° al nitrógeno. Usa un aldehído para adicionar un grupo 1° y una cetona para adicionar un grupo 2°.



hidroxilamina → amina primaria
 amina primaria → amina secundaria
 amina secundaria → amina terciaria

Ejemplo



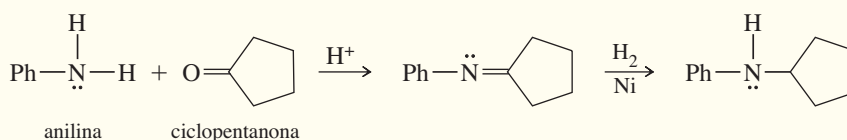
PROBLEMA RESUELTO 19-5

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de la materia prima indicada.

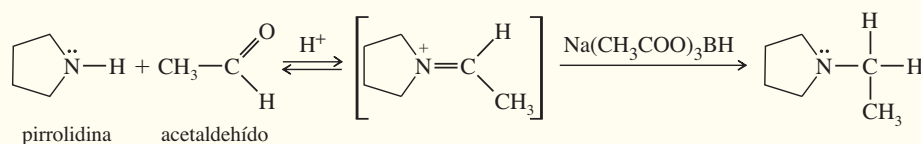
- (a) *N*-ciclopentil-anilina a partir de anilina (b) *N*-etilpirrolidina a partir de pirrolidina

SOLUCIÓN

- (a) Esta síntesis requiere de la adición de un grupo ciclopentilo a la anilina (primaria) para preparar una amina secundaria. La ciclopentanona es el compuesto carbonílico.



- (b) Esta síntesis requiere de la adición de un grupo etilo a una amina secundaria para preparar una amina terciaria. El compuesto carbonílico es el acetaldehído. La formación de una amina terciaria por medio de una aminación reductiva requiere como intermediario una sal de iminio, la cual se reduce con el $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (triacetoxiborohidruro de sodio).



PROBLEMA 19-26

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de las materias primas indicadas por una aminación reductiva.

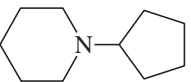
(a) bencilmetilamina a partir de benzaldehído

(b) *N*-bencilpiperidina a partir de piperidina

(c) *N*-ciclohexilanilina a partir de ciclohexanona

(d) ciclohexilamina a partir de ciclohexanona

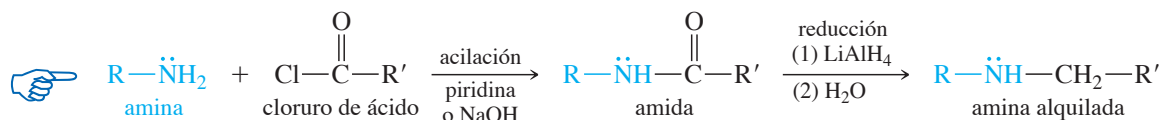
(e) $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ a partir de $\text{PhCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$
(±)-anfetamina 1-fenilpropan-2-ona

(f)  a partir de piperidina

La segunda síntesis general de aminas es la **acilación-reducción**. Al igual que la aminación reductiva, la acilación-reducción adiciona un grupo alquilo al átomo de nitrógeno de la amina inicial. La acilación de la amina inicial por un cloruro de ácido forma una amida, la cual es mucho menos nucleofílica y es poco probable de poliacilar (sección 19-13). La reducción de la amida con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) forma la amina correspondiente.

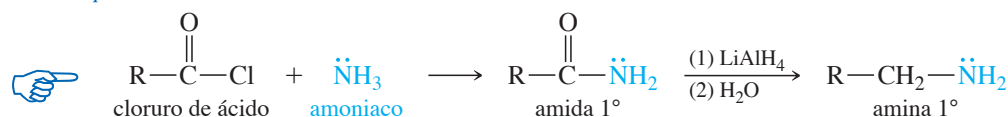
19-20

Síntesis de aminas por acilación-reducción

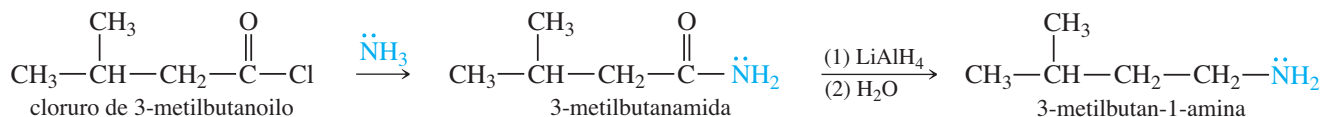


La acilación-reducción convierte al amoníaco a una amina primaria, una amina primaria a una amina secundaria o una amina secundaria a una amina terciaria. Estas reacciones son bastante generales, con una restricción: el grupo alquilo adicionado siempre es 1° debido a que el carbono enlazado al nitrógeno se deriva del grupo carbonilo de la amida, el cual es reducido a un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$).

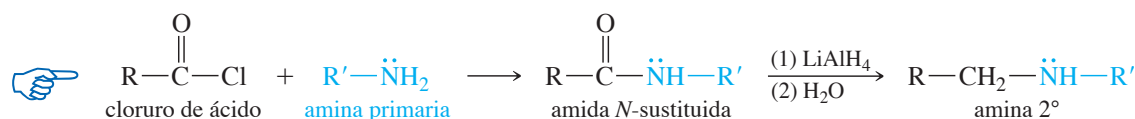
Aminas primarias



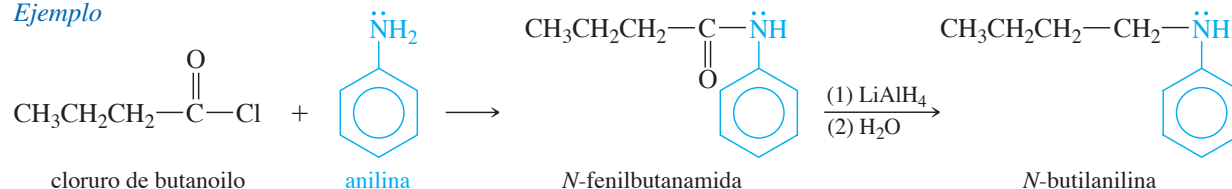
Ejemplo



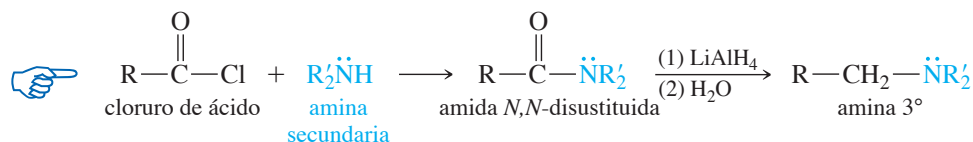
Aminas secundarias



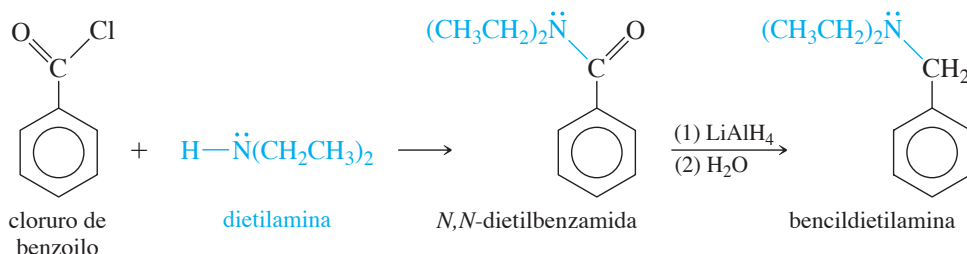
Ejemplo



Aminas terciarias

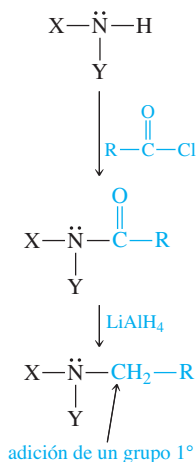


Ejemplo



Consejo para resolver problemas

Al igual que la aminación reductiva, la acilación-reducción adiciona un grupo alquilo al nitrógeno. Sin embargo, es más restrictiva, debido a que el grupo adicionado siempre es 1°.



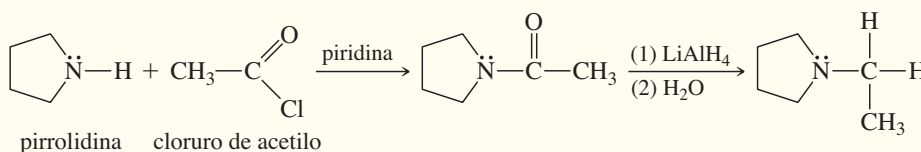
amoniaco → amina primaria
 amina primaria → amina secundaria
 amina secundaria → amina terciaria

PROBLEMA RESUELTO 19-6

Muestre cómo podría sintetizar *N*-etilpirrolidina a partir de la pirrolidina usando la acilación-reducción.

SOLUCIÓN

Esta síntesis requiere la adición de un grupo etilo a la pirrolidina para preparar una amina terciaria. El cloruro de ácido necesario será el cloruro de acetilo (cloruro de etanoilo). La reducción de la amida produce *N*-etilpirrolidina.



Compare esta síntesis con el problema resuelto 19-5(b) para ver cómo la aminación reductiva y la acilación-reducción pueden lograr el mismo resultado.

PROBLEMA 19-27

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes aminas a partir de las materias primas indicadas por medio de la acilación-reducción.

- (a) *N*-butilpiperidina a partir de piperidina
 (b) *N*-bencilanilina a partir de anilina

19-21

Síntesis limitada a aminas primarias

Las aminas primarias son las más comunes de las aminas y se pueden usar como materias primas para la síntesis de aminas secundarias y terciarias. Se han desarrollado muchos métodos para la preparación de aminas primarias, que van de la alquilación sencilla del amoniaco a síntesis multipasos sofisticadas. Consideremos algunas de las síntesis más comunes.

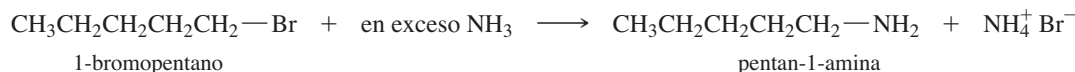
19-21A Alquilación directa y síntesis de Gabriel

La reacción S_N2 de aminas con haluros de alquilo es difícil porque puede haber polialquilación para formar una mezcla de productos monoalquilados y polialquilados (sección 19-12). Sin embargo, las aminas primarias sencillas pueden sintetizarse adicionando un haluro o un

tosilato (debe ser un buen sustrato para la S_N2) a un gran exceso de amoníaco. Debido a que está presente un gran exceso de amoníaco, la probabilidad de que una molécula de haluro alquile al amoníaco es mucho mayor que la probabilidad de que se polialquile la amina primaria obtenida.



Ejemplo

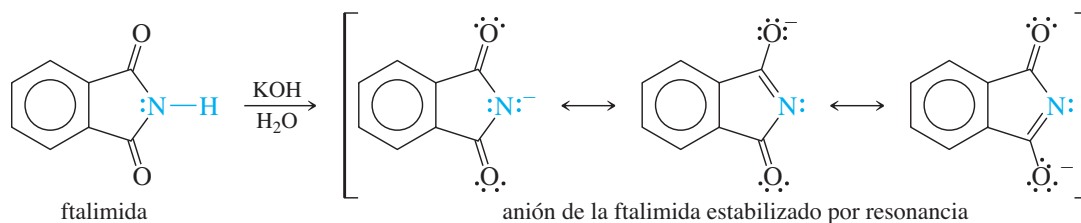


PROBLEMA 19-28

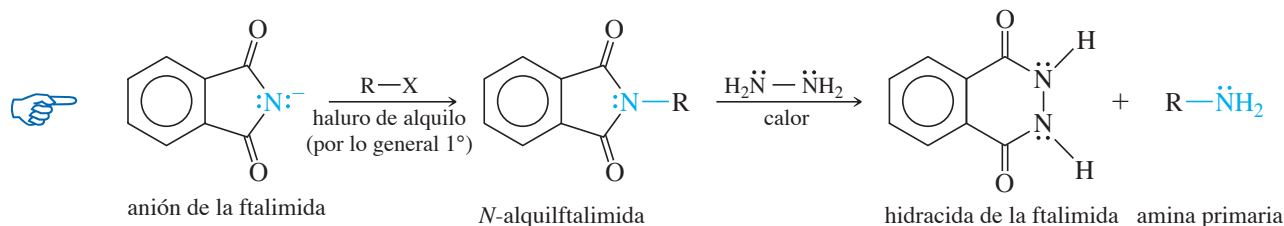
La adición de un equivalente de amoníaco al 1-bromoheptano produce una mezcla de heptan-1-amina, algo de dialquilamina, algo de trialquilamina e incluso algo de bromuro de tetraalquilamonio.

- (a) Proporcione un mecanismo para mostrar cómo se lleva a cabo esta reacción, hasta la formación de la dialquilamina.
- (b) ¿Cómo modificaría el procedimiento para obtener un rendimiento aceptable de la heptan-1-amina?

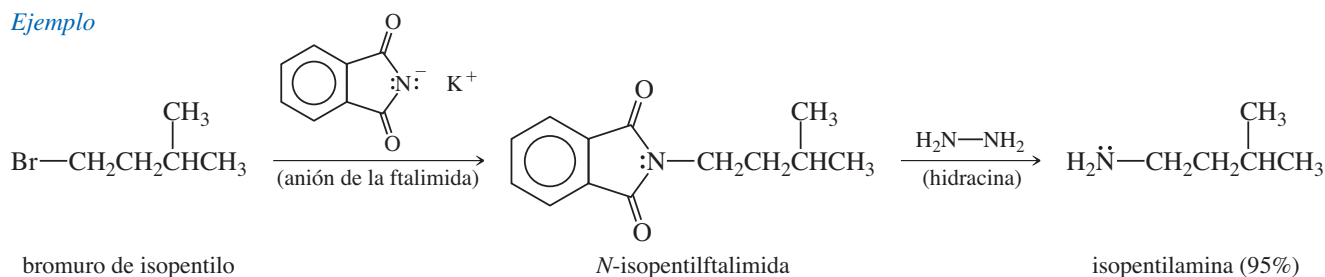
En 1887, Siegmund Gabriel (en la Universidad de Berlín) desarrolló la **síntesis de aminas de Gabriel** para la preparación de aminas primarias sin que ocurra la polialquilación. Utilizó el anión de la ftalimida como una forma protegida del amoníaco que no puede alquilarse más de una vez. La ftalimida tiene un protón ácido N—H (pK_a 8.3) que es abstraído por el hidróxido de potasio para formar el anión de la ftalimida.



El anión de la ftalimida es un nucleófilo fuerte, que desplaza un ion haluro o tosilato de un buen sustrato para la S_N2 . El calentamiento de la *N*-alquilftalimida con hidracina produce la amina primaria, y la hidracida de la ftalimida que es estable.



Ejemplo



PROBLEMA 19-29

Muestre cómo podría usarse la síntesis de Gabriel para preparar las siguientes aminas.

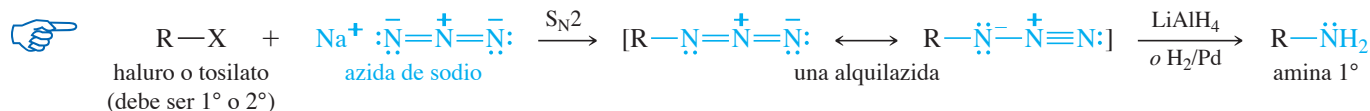
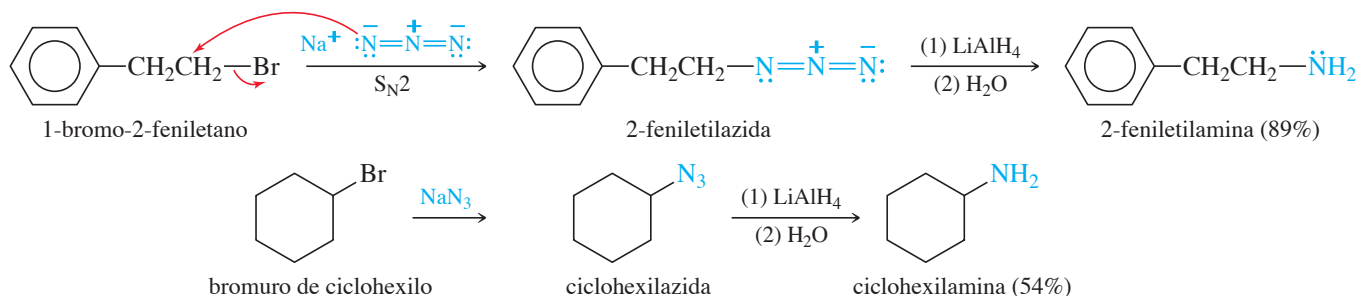
(a) bencilamina

(b) hexan-1-amina

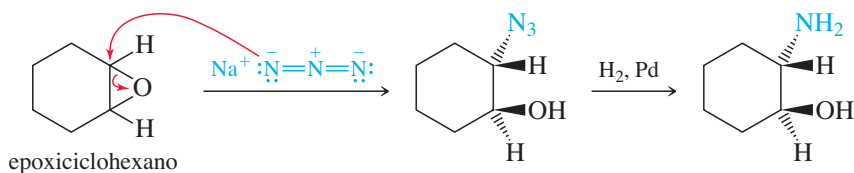
(c) ácido γ -aminobutírico**19-21B** Reducción de azidas y nitrilos

Al igual que Gabriel usó el anión de la ftalimida para poner el átomo de nitrógeno en una amina primaria, también podemos usar otros nucleófilos. Necesitamos un buen nucleófilo que sólo pueda alquilarse una vez y que se convierta con facilidad a un grupo amino. El ion azida y el ion cianuro son buenos nucleófilos para la introducción de un átomo de nitrógeno. El ion azida introduce (después de la reducción) un grupo —NH_2 y el ion cianuro introduce un grupo $\text{—CH}_2\text{—NH}_2$.

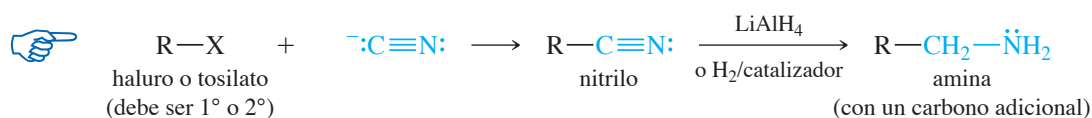
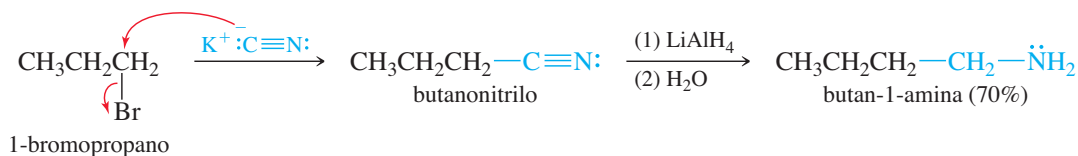
Formación y reducción de azidas El ion **azida** (N_3^-) es un excelente nucleófilo que desplaza los grupos salientes de los haluros y tosilatos de alquilo primarios y secundarios no impedidos. Los productos son azidas de alquilo (RN_3), las cuales no reaccionan posteriormente. Las azidas se reducen fácilmente a aminas primarias, por el LiAlH_4 o por medio de una hidrogenación catalítica. Las azidas de alquilo pueden ser explosivas, por lo que se reducen sin purificación previa.

*Ejemplos*

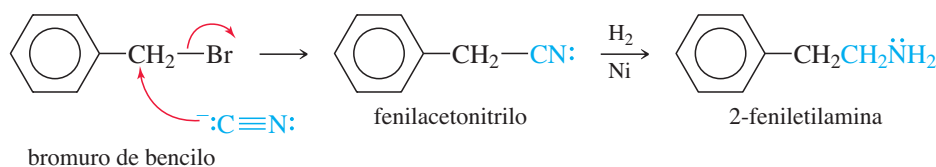
El ion azida también reacciona con otros electrófilos. El siguiente ejemplo muestra cómo un ion azida abre un epóxido y el producto puede reducirse a un amino alcohol:



Formación y reducción de nitrilos Como el ion azida, el ion cianuro ($\text{:C}\equiv\text{N:}^-$) es un buen nucleófilo para la $\text{S}_{\text{N}}2$; desplaza los grupos salientes de los haluros y tosilatos de alquilo primarios y secundarios no impedidos. El producto es un **nitrilo** ($\text{R—C}\equiv\text{N}$), el cual es estable en este medio. Los nitrilos se reducen a aminas primarias por el hidruro de litio y aluminio, o por medio de una hidrogenación catalítica.

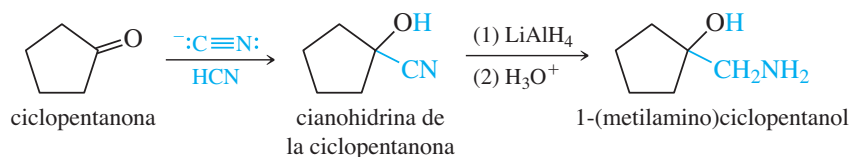
**Ejemplo**

Cuando se adiciona y reduce el grupo ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$), la amina resultante tiene un átomo de carbono adicional. De hecho, el proceso de sustitución-reducción del cianuro equivale a la adición de $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. En la siguiente síntesis se prepara 2-feniletilamina, la cual también se puede preparar por medio de la síntesis con azida:



Observe que la materia prima en este caso tiene un átomo de carbono menos debido a que en la síntesis con cianuro se adiciona un carbono y un nitrógeno.

Hemos visto (sección 18-15) que el ion cianuro se adiciona a cetonas y aldehídos para formar cianohidrina. La reducción del grupo $-\text{C}\equiv\text{N}$ de la cianohidrina permite sintetizar β -hidroxiaminas.

**PROBLEMA 19-30**

Muestre cómo lograría las siguientes transformaciones sintéticas.

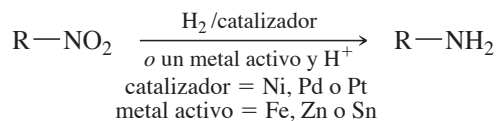
- bromuro de bencilo $\rightarrow$ bencilamina
- 1-bromo-2-feniletano $\rightarrow$ 3-fenilpropanamina
- ácido pentanoico $\rightarrow$ pentan-1-amina
- ácido pentanoico $\rightarrow$ hexan-1-amina
- (R)-2-bromobutano $\rightarrow$ (S)-butan-2-amina
- (R)-2-bromobutano $\rightarrow$ (S)-2-metilbutan-1-amina
- hexan-2-ona $\rightarrow$ 1-amino-2-metilhexan-2-ol

Consejo *para resolver problemas*

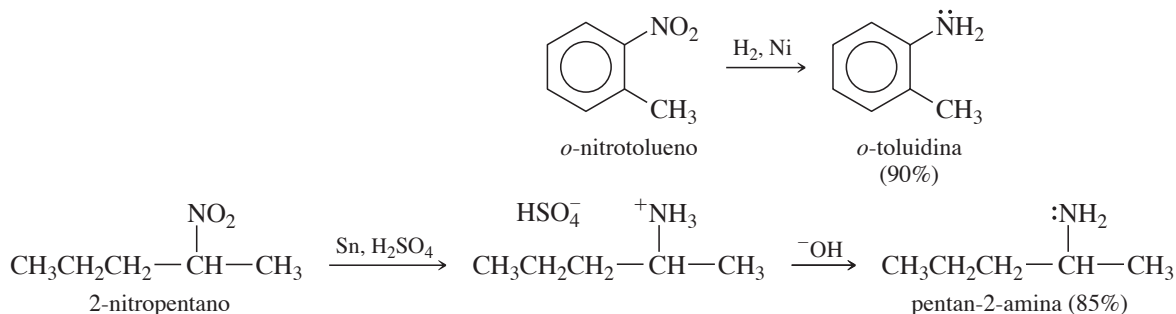
Para convertir un haluro de alquilo (o un alcohol, por medio del tosilato) a una amina, forme la azida y reduzca. Para convertirlo a una amina con un átomo de carbono adicional, forme el nitrilo y reduzca. En cualquier caso, el grupo alquilo debe ser adecuado para la reacción de $\text{S}_{\text{N}}2$.

19-21C Reducción de nitro compuestos

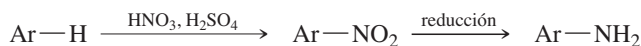
Los grupos nitro aromáticos y alifáticos se reducen fácilmente a grupos amino. Los métodos más comunes son la hidrogenación catalítica y la reducción por medio de un metal activo en medio ácido. También se pueden usar reactivos reductores más fuertes, como el LiAlH_4 .



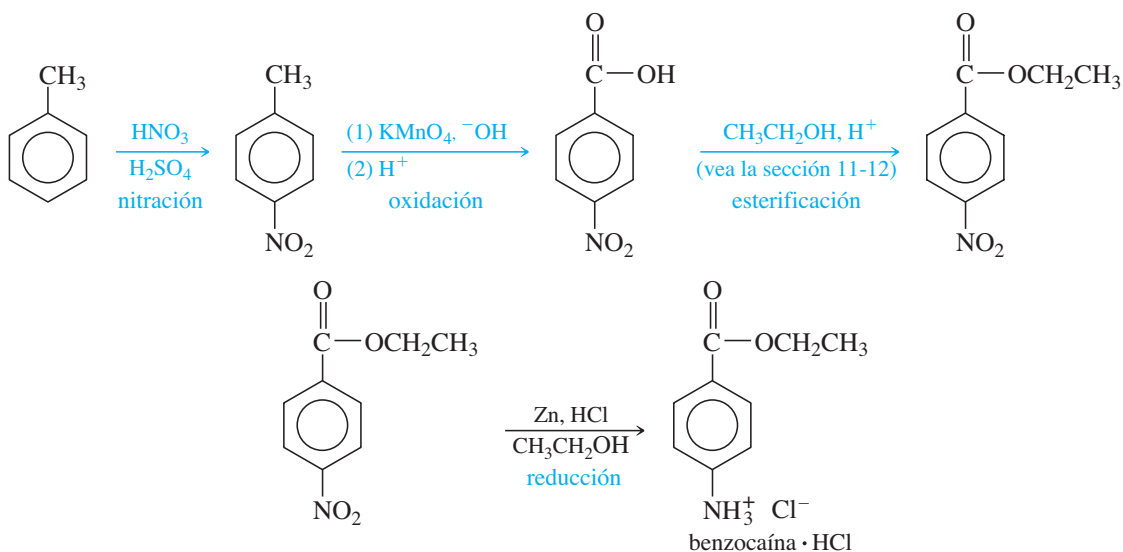
Ejemplos



La utilidad más importante para la reducción de compuestos nitro aromáticos es la preparación de anilinas sustituidas. La mayor parte de esta química fue desarrollada por la industria de los colorantes, la cual usa derivados de la anilina para las reacciones de acoplamiento azoico (sección 19-18) que permiten preparar colorantes derivados de la anilina. La nitración de un anillo aromático (por medio de la sustitución electrofílica aromática) produce un compuesto nitro, el cual se reduce a la amina aromática.



Por ejemplo, la nitración seguida por reducción se usa en la síntesis de la benzocaína (un anestésico de uso tópico), que se muestra a continuación. Observe que el grupo nitro estable se mantiene a través de una oxidación y una esterificación. En el paso final se reduce el grupo nitro a la amina poco estable (la cual puede reaccionar en el paso de oxidación).



PROBLEMA 19-31

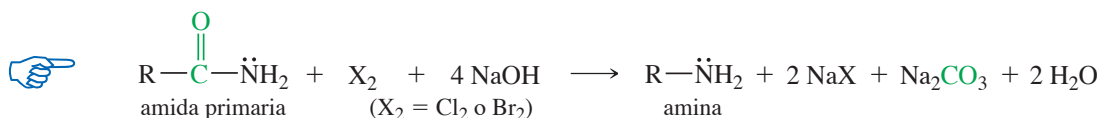
Muestre cómo prepararía las siguientes aminas aromáticas por medio de la nitración aromática, seguida por reducción. Puede usar benceno y tolueno como sus materias primas aromáticas.

- | | |
|---|---|
| (a) anilina
(c) <i>m</i> -bromoanilina | (b) <i>p</i> -bromoanilina
(d) ácido <i>m</i> -aminobenzoico |
|---|---|

19-21D Reordenamiento de Hofmann de amidas

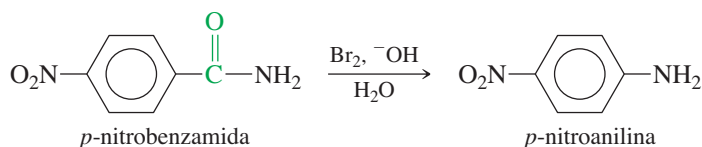
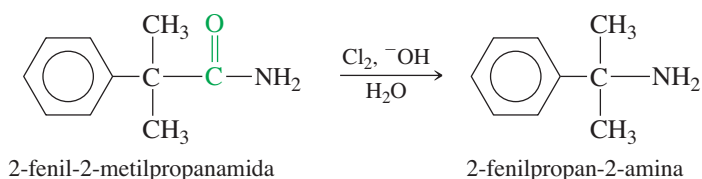
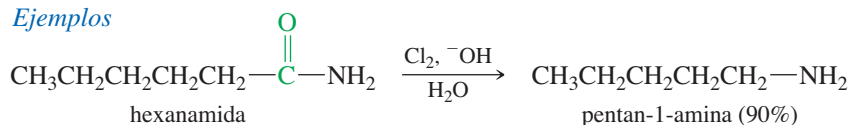
En presencia de una base fuerte, las amidas primarias reaccionan con cloro o bromo para formar aminas, con un átomo de carbono menos. El carbono que se pierde es el carbono del grupo carbonilo de la amida. Esta reacción, llamada **reordenamiento de Hofmann**, se usa para sintetizar alquilaminas y arilaminas primarias.

Reordenamiento de Hofmann



La mayoría de los métodos estudiados para la preparación de aminas primarias depende de sustituciones tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, las cuales no se pueden usar con grupos alquilo 3° . El reordenamiento de Hofmann se puede usar para preparar aminas primarias con grupos alquilo 1° , 2° y 3° , y arilaminas. Las siguientes aminas se pueden preparar por medio del reordenamiento de Hofmann:

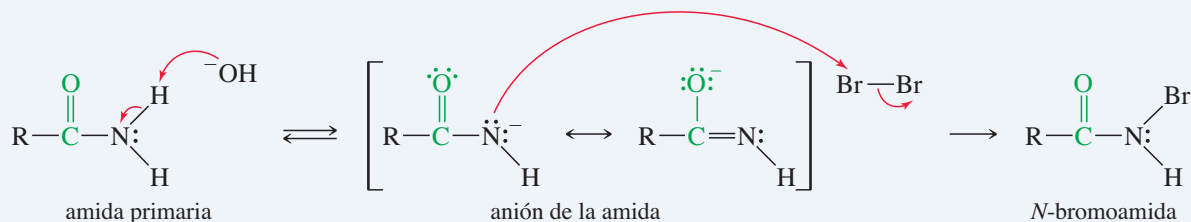
Ejemplos



El mecanismo del reordenamiento de Hofmann es muy interesante debido a que involucra algunos intermediarios que no se han estudiado anteriormente. El primer paso es la sustitución de uno de los hidrógenos en el nitrógeno por un halógeno. Este paso es posible debido a que los protones $\text{N}-\text{H}$ de la amida son ligeramente ácidos y una base fuerte desprotona una pequeña fracción de las moléculas de amida. El anión de la amida es un nucleófilo fuerte y ataca al bromo para formar una *N*-bromoamida.

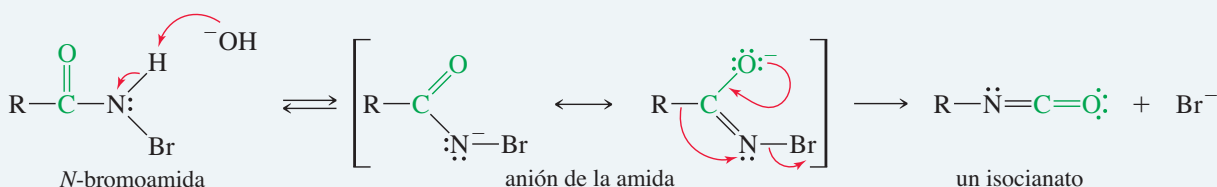
MECANISMO 19-7 Reordenamiento de Hofmann de amidas

Paso 1: desprotonación de la amida y ataque nucleofílico sobre el bromo.

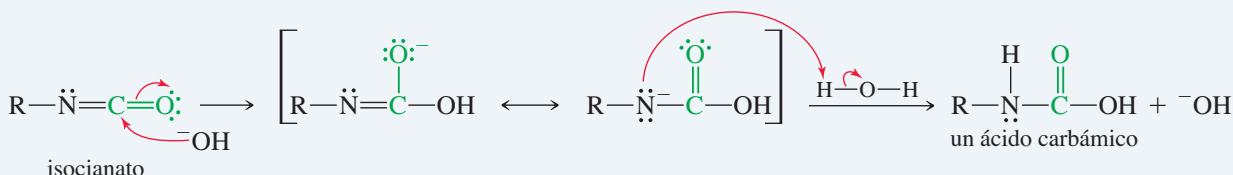


(Continúa)

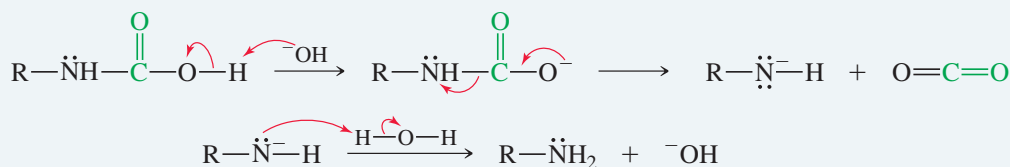
Paso 2: segunda desprotonación. La presencia de un grupo saliente (bromo) permite al grupo alquilo migrar y al grupo saliente salir. (El grupo alquilo por lo general migra reteniendo su configuración).



Paso 3: los isocianatos reaccionan rápidamente con el agua para formar ácidos carbámicos. El ion hidróxido ataca al grupo carbonilo del isocianato.

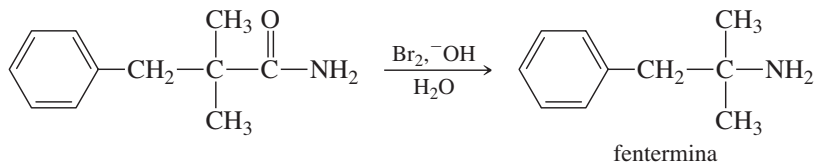


Paso 4: los ácidos carbámicos pierden CO_2 de manera espontánea. La descarboxilación (perdida de CO_2) forma la amina.



PROBLEMA 19-32

Proponga un mecanismo para el siguiente reordenamiento de Hofmann usado en la síntesis de la fentermina, un supresor del apetito.



Consejo

para resolver
problemas

El mecanismo del reordenamiento de Hofmann es largo y complicado pero puede dividirse en varios pasos:

1. Desprotonación y bromación para formar la bromoamida, después otra desprotonación.
2. Reordenamiento para obtener un isocianato, con el bromuro como grupo saliente.
3. Ataque del hidróxido sobre el carbonilo del isocianato.
4. Descarboxilación del ácido carbámico.

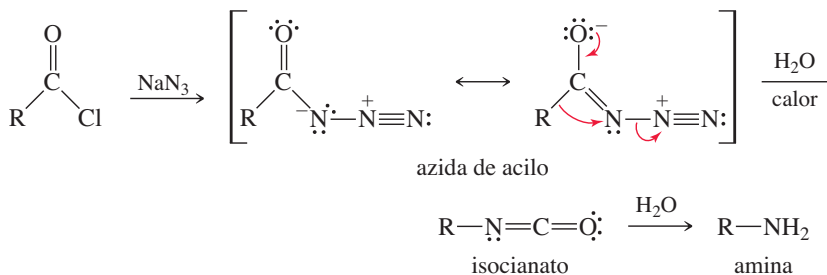
(El paso 2, el reordenamiento, puede explicarse de una manera más fácil si se compara con el reordenamiento de Curtius, en el problema 19-34).

PROBLEMA 19-33

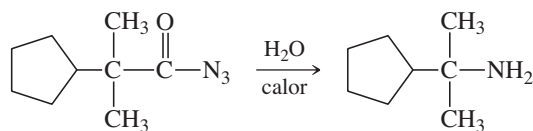
Cuando la (*R*)-2-metilbutanamida reacciona con bromo en una disolución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, el producto es una amina ópticamente activa. Escriba la estructura del producto esperado y use su conocimiento del mecanismo de la reacción para predecir la estereoquímica.

*PROBLEMA 19-34

El reordenamiento de Curtius logra el mismo objetivo sintético que el reordenamiento de Hofmann y se lleva a cabo por medio de un mecanismo similar. Un cloruro de ácido reacciona con el ion azida para formar una acilazida, la cual experimenta el reordenamiento de Curtius cuando se calienta.



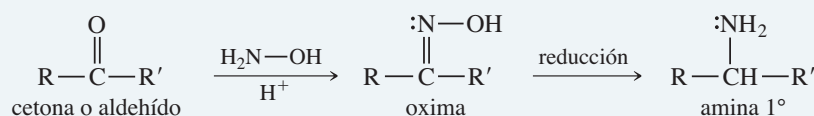
- (a) El reordenamiento de Curtius se lleva a cabo a través de un mecanismo más corto que el reordenamiento de Hofmann. ¿Cuál(es) paso(s) del reordenamiento de Hofmann se parece(n) al reordenamiento de Curtius?
- (b) El bromuro actúa como el grupo saliente en el reordenamiento de Hofmann. ¿Cuál es el grupo saliente en el reordenamiento de Curtius?
- (c) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



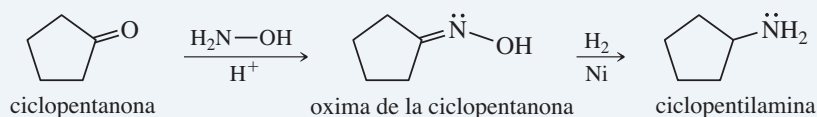
RESUMEN Síntesis de aminas

1. Aminación reductiva (sección 19-19)

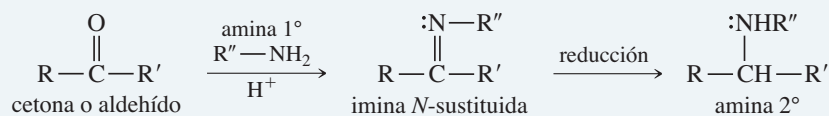
a. Aminas primarias



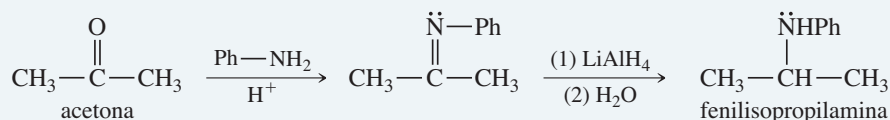
Ejemplo



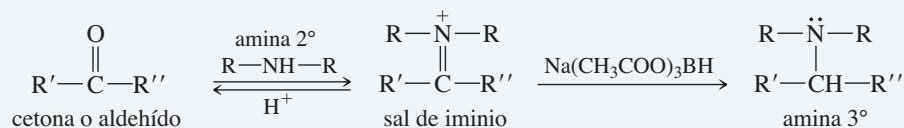
b. Aminas secundarias



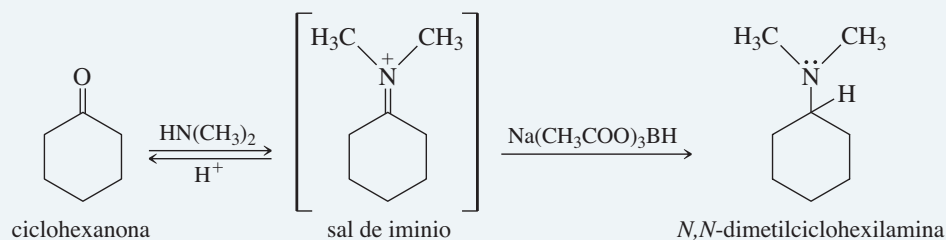
Ejemplo



c. Aminas terciarias

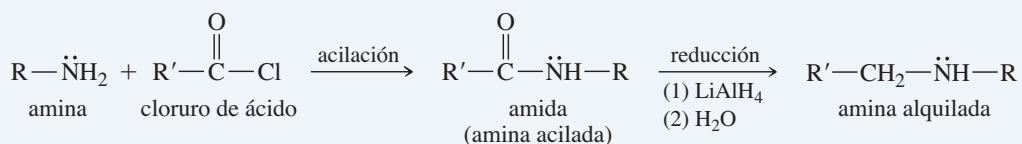


Ejemplo

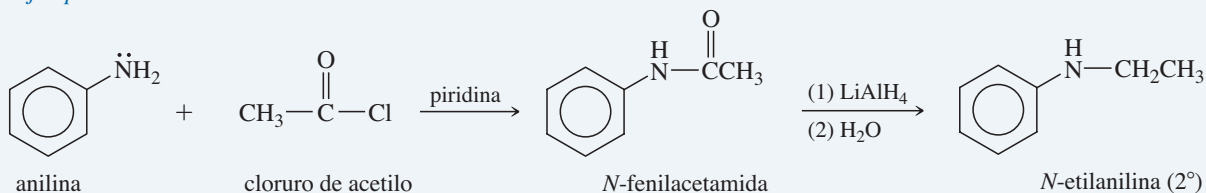


(Continúa)

2. Acilación-reducción (sección 19-20)



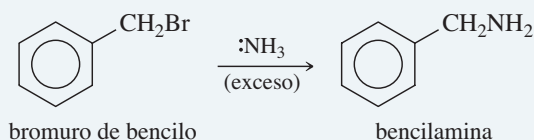
Ejemplo



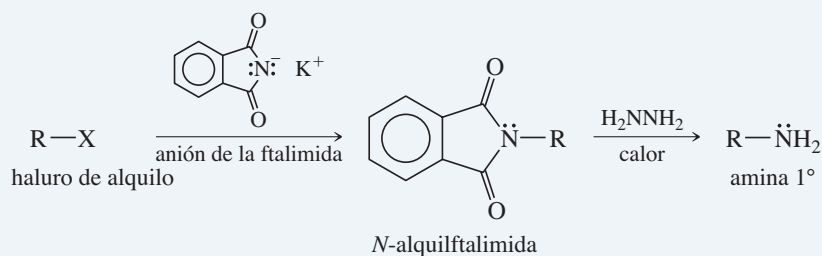
3. Alquilación del amoniaco (sección 19-21A)



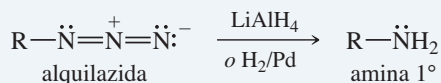
Ejemplo



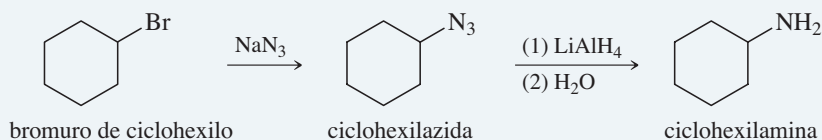
4. Síntesis de Gabriel de aminas primarias (sección 19-21A)



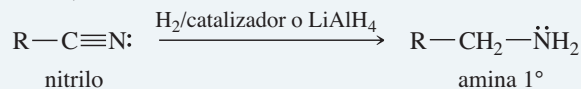
5. Reducción de azidas (sección 19-21B)



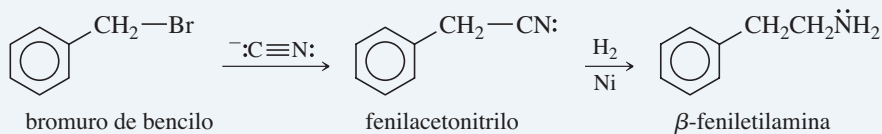
Ejemplo



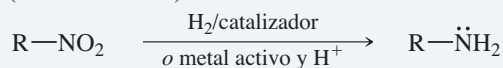
6. Reducción de nitrilos (sección 19-21B)



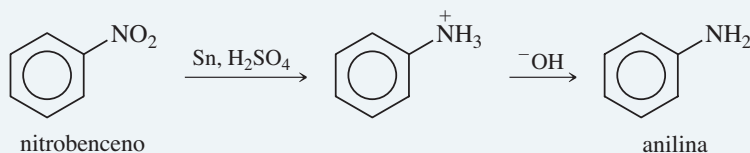
Ejemplo



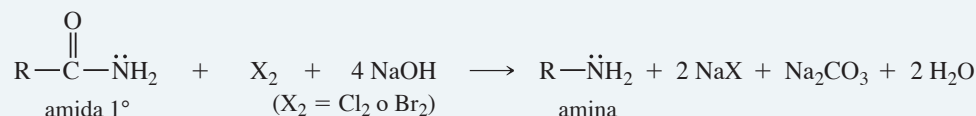
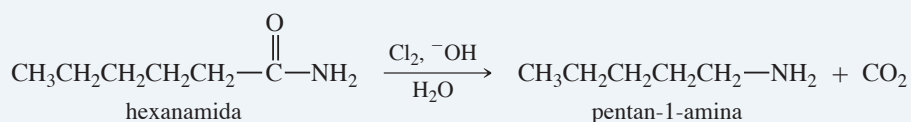
7. Reducción de nitro compuestos (sección 19-21C)



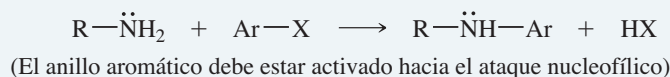
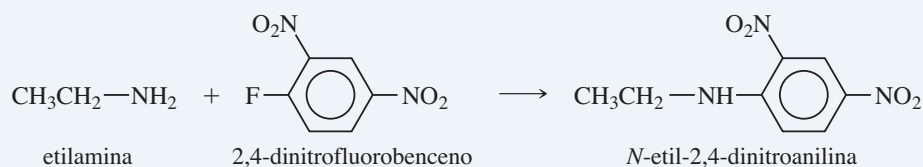
catalizador = Ni, Pd, o Pt
metal activo = Fe, Zn, o Sn

Ejemplo

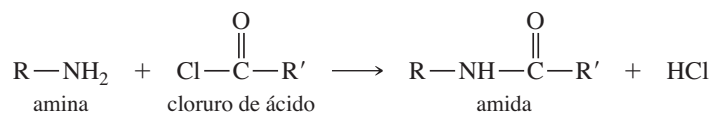
8. Reordenamiento de Hofmann (sección 19-21D)

*Ejemplo*

9. Sustitución nucleofílica aromática (sección 17-12)

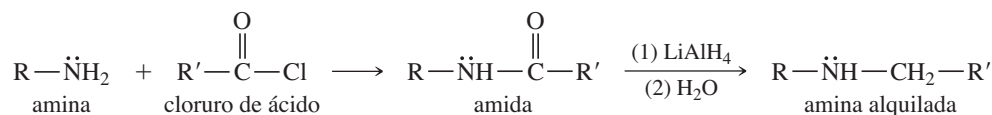
*Ejemplo*

acilación Adición de un **grupo acilo** ($\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$), por lo general sustituyendo a un átomo de hidrógeno. La acilación de una amina produce una amida. (p. 895)

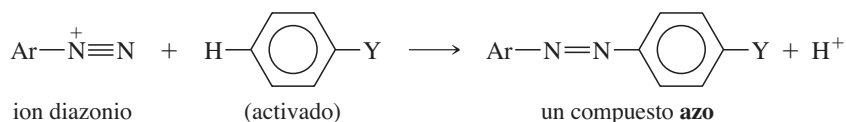


acetilación: acilación por un grupo acetilo ($\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$).

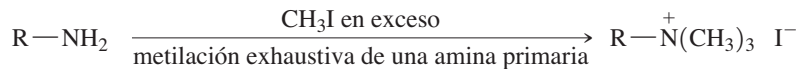
acilación-reducción Método para sintetizar aminas por medio de la acilación del amoníaco o una amina, seguida de la reducción de la amida. (p. 915)



acoplamiento diazoico Uso de una sal de diazonio como electrófilo en una sustitución electrofílica aromática. (p. 909)



alquilación exhaustiva Tratamiento de una amina con un exceso de un reactivo alquilante (con frecuencia yoduro de metilo) para formar una sal de amonio cuaternario. (p. 894)

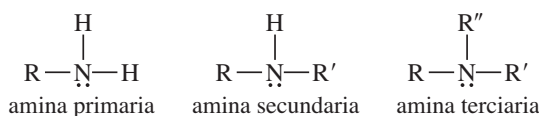


amina Derivado del amoniaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. (p. 872)

amina primaria: (amina 1°) tiene un grupo alquilo enlazado al nitrógeno.

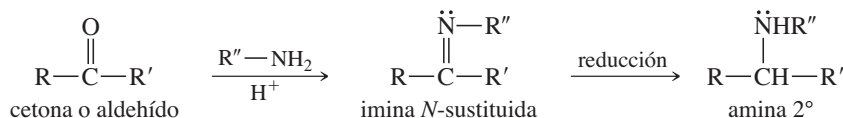
amina secundaria: (amina 2°) tiene dos grupos alquilo enlazados al nitrógeno.

amina terciaria: (amina 3°) tiene tres grupos alquilo enlazados al nitrógeno.



grupo amino: grupo $-\text{NH}_2$. Si se alquila, se vuelve un grupo **alquilamino**, $-\text{NHR}$ o un grupo **di-alquilamino**, $-\text{NR}_2$. (p. 874)

aminación reductiva Reducción de una imina o de una oxima de una cetona o un aldehído. Uno de los métodos más generales para la síntesis de aminas. (p. 912)

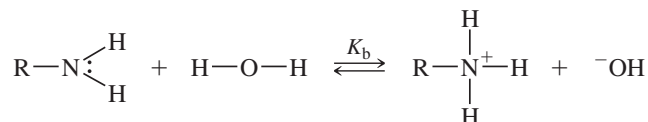


azida Compuesto que tiene el grupo azido, $-\text{N}_3$. (p. 913)



catalizador de transferencia de fase Compuesto (por ejemplo un haluro de amonio cuaternario) que es soluble en agua y en disolventes orgánicos, y que ayuda a que los reactivos se transfieran entre la fase orgánica y la fase acuosa. (p. 884)

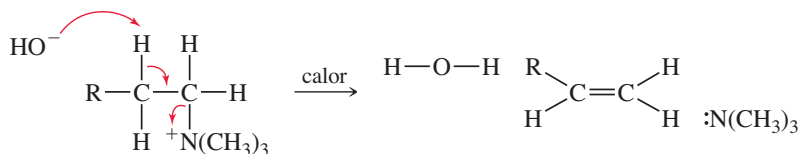
constante de disociación de la base (K_b) Medida de la basicidad de un compuesto, por ejemplo una amina, y se define como la constante de equilibrio para la siguiente reacción. El $\log_{10}$ negativo de la K_b se da como $\text{p}K_b$. (p. 879)



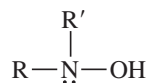
diazotización de una amina Reacción de una amina primaria con ácido nitroso para formar una sal de diazonio. (p. 904)

eliminación de Cope Variación de la eliminación de Hofmann, donde el óxido de una amina terciaria produce un alqueno y una hidroxilamina que es el grupo saliente. (p. 903)

eliminación de Hofmann Eliminación de un hidróxido de amonio cuaternario donde una amina es el grupo saliente. La eliminación de Hofmann por lo general forma el alqueno menos sustituido. (p. 899)



hidroxilamina Compuesto H_2NOH ; o de manera general, una amina en la que el grupo hidroxilo es uno de los tres sustituyentes enlazados al nitrógeno. (p. 902)

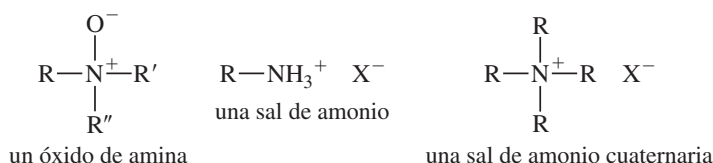


inversión del nitrógeno (inversión piramidal) Inversión de la configuración de un átomo de nitrógeno en el cual el par de electrones no enlazados se mueve de una cara de la molécula a la otra. El estado de transición es plano, donde el par de electrones no enlazados está en un orbital p . (p. 876)

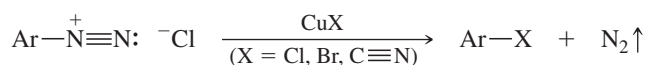
nitrilo Compuesto de fórmula $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$, que contiene un *grupo ciano*, $-\text{C}\equiv\text{N}$. (p. 918)

N-nitrosoamina (nitrosamina) Amina con un grupo nitroso ($-\text{N}=\text{O}$) enlazado al átomo de nitrógeno de la amina. La reacción de las aminas secundarias con ácido nitroso produce N-nitrosoaminas secundarias. (p. 905)

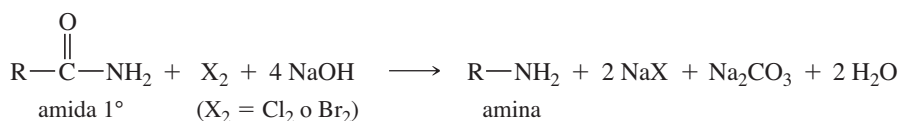
óxido de amina Amina terciaria enlazada a un átomo de oxígeno. En el óxido de amina, el átomo de nitrógeno tiene una carga positiva y el átomo de oxígeno tiene una carga negativa. (p. 902)



reacción de Sandmeyer Sustitución del grupo $-\text{N}\equiv\text{N}^+$ de una sal de arildiazonio por el anión de una sal cuprosa; por lo general cloruro, bromuro o cianuro cuproso. (p. 907)



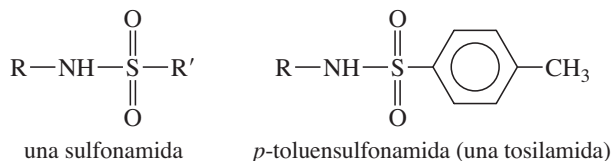
reordenamiento de Hofmann de amidas (degradación de Hofmann) El tratamiento de una amida primaria con hidróxido de sodio y bromo o cloro produce una amina primaria. (p. 921)



sal de amonio (sal de la amina) Derivado de una amina con un átomo de nitrógeno con carga positiva que tiene cuatro enlaces. Una amina es protonada por un ácido para formar una sal de amonio. (p. 882) Una sal de amonio cuaternario tiene un átomo de nitrógeno enlazado a cuatro grupos alquilo o arilo. (p. 873)

síntesis de aminas de Gabriel Síntesis de aminas primarias por la alquilación de la sal de potasio de la ftalimida, seguida por tratamiento con hidracina para producir la amina. (p. 917)

sulfonamida Una amida de un ácido sulfónico. El análogo con nitrógeno de un éster de un ácido sulfónico. (p. 897)



Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 19

1. Poder nombrar las aminas y dibujar sus estructuras a partir de sus nombres.
2. Interpretar los espectros IR, de RMN y de masas de las aminas, y usar la información espectroscópica para determinar sus estructuras.
3. Explicar cómo cambia la basicidad de las aminas con la hibridación y la aromaticidad.
4. Comparar las propiedades físicas de las aminas con las de sus sales.
5. Predecir los productos de las reacciones de las aminas con los siguientes tipos de compuestos; proponer los mecanismos cuando sea necesario.
 - (a) cetonas y aldehídos

- (b) haluros y tosilatos de alquilo
 - (c) cloruros de ácido
 - (d) cloruros de sulfonilo
 - (e) ácido nitroso
 - (f) agentes oxidantes
 - (g) arilaminas con electrófilos
6. Dar ejemplos usando sales de arildiazonio en reacciones de acoplamiento diazoico y en la síntesis de cloruros, bromuros, yoduros, fluoruros y nitrilos de arilo.
 7. Ilustrar el uso y los mecanismos de las eliminaciones de Hofmann y Cope, y predecir los productos principales.
 8. Usar su conocimiento de los mecanismos de las reacciones de aminas para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que no haya estudiado antes.
 9. Mostrar cómo sintetizar aminas a partir de otras aminas, cetonas y aldehídos, cloruros de ácido, nitro compuestos, haluros de alquilo, nitrilos y amidas.
 10. Usar el análisis retrosintético para proponer síntesis de compuestos en un solo paso y en multipasos con aminas como intermediarios o productos, protegiendo la amina como una amida si es necesario.

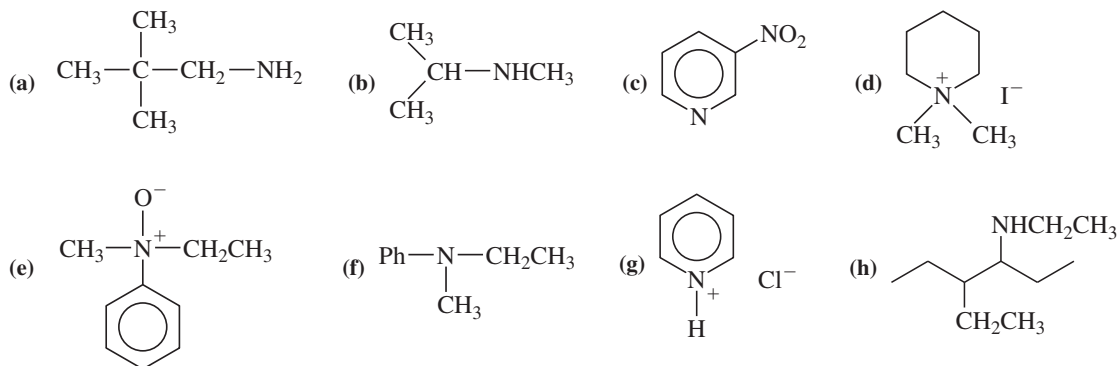
Problemas de estudio

19-35 Defina cada término y dé un ejemplo.

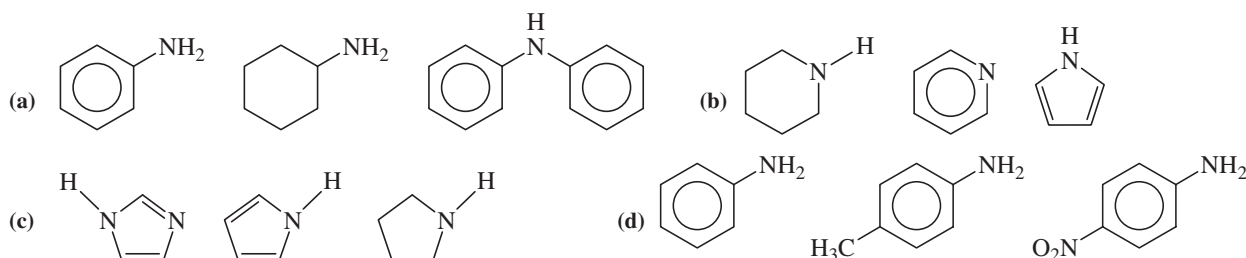
- | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| (a) acilación de una amina | (b) amina 1° | (c) amina 2° |
| (d) amina 3° | (e) amina heterocíclica aromática | (f) óxido de amina terciaria |
| (g) amina heterocíclica alifática | (h) sal de amonio cuaternario | (i) diazotización de una amina |
| (j) reacción de acoplamiento diazoico | (k) metilación exhaustiva | (l) fármaco sulfa |
| (m) síntesis de Gabriel de una amina | (n) eliminación de Hofmann | (o) reordenamiento de Hofmann |
| (p) <i>N</i> -nitrosoamina | (q) aminación reductiva | (r) reacción de Sandmeyer |
| (s) sulfonamida | (t) azida | (u) nitrilo |

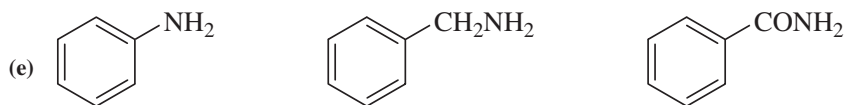
19-36 Para cada compuesto,

- (1) nombre los grupos funcionales que contienen nitrógeno.
- (2) dé un nombre aceptable.



19-37 Clasifique las aminas de cada conjunto en orden creciente de basicidad.





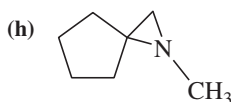
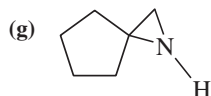
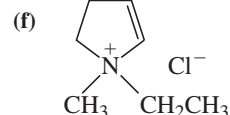
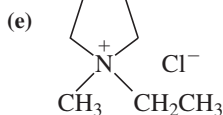
19-38 ¿Cuáles de los siguientes compuestos se pueden resolver en sus enantiómeros?

(a) *N*-etil-*N*-metilanilina

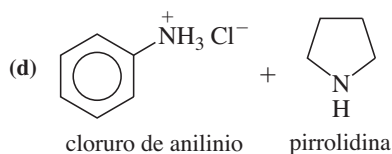
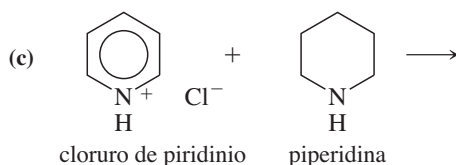
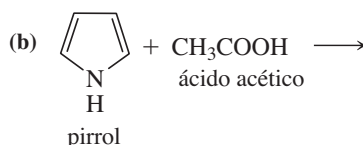
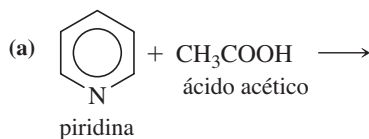
(b) 2-metilpiperidina

(c) 1-metilpiperidina

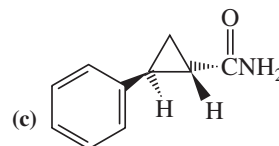
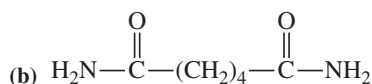
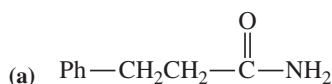
(d) 1,2,2-trimetilaziridina



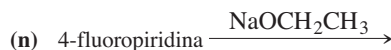
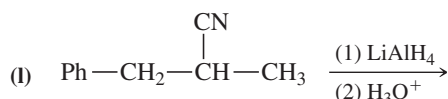
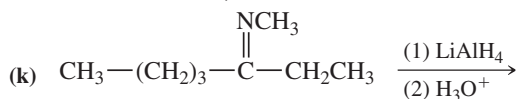
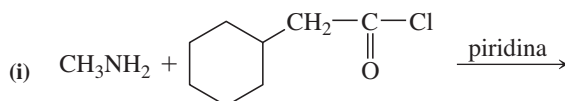
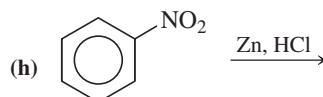
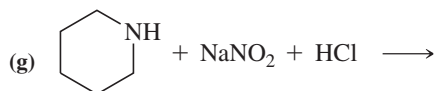
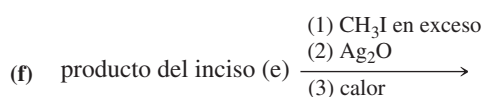
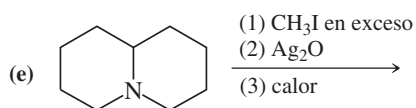
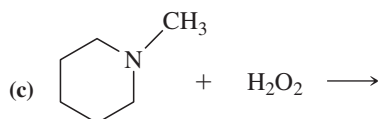
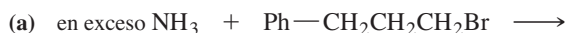
19-39 Complete las siguientes reacciones ácido-base propuestas, y prediga si se favorecen hacia los reactivos o hacia los productos.

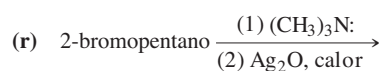
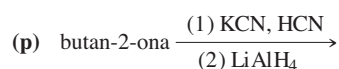
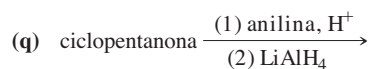
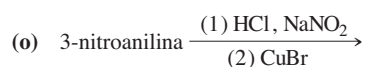


19-40 Prediga los productos orgánicos formados cuando se tratan las siguientes amidas con agua de bromo alcalina.

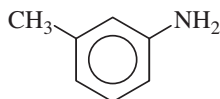


19-41 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

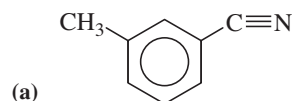




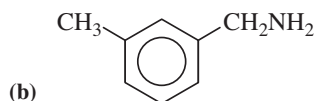
19-42 Muestre cómo puede transformarse la *m*-toluidina a los siguientes compuestos, usando cualquier reactivo necesario



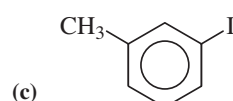
m-toluidina



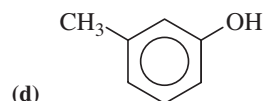
m-toluonitrilo



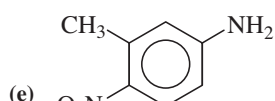
m-metilbencilamina



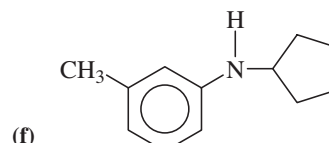
m-yodotolueno



m-cresol

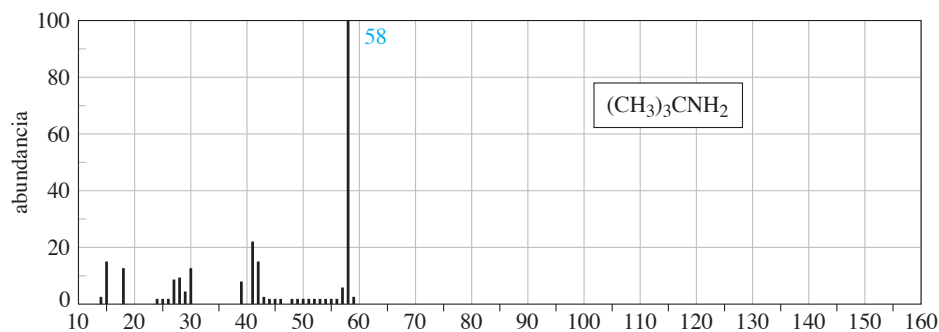


3-metil-4-nitroanilina

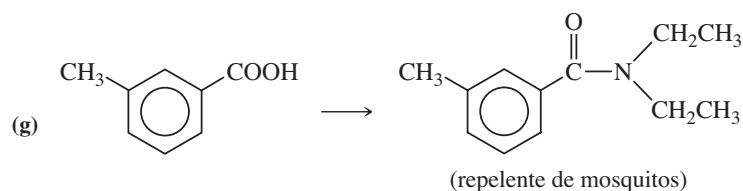
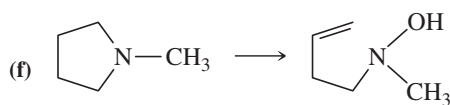
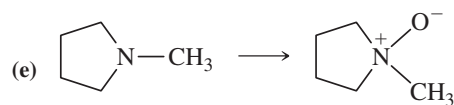
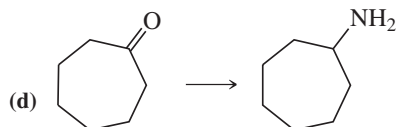
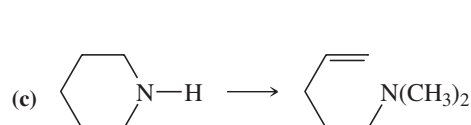
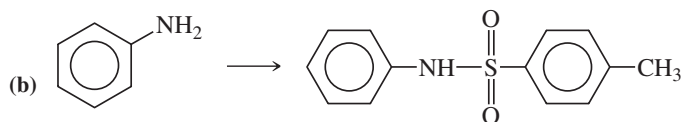
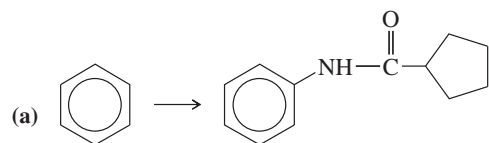


N-ciclopentil-*m*-toluidina

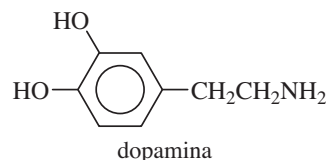
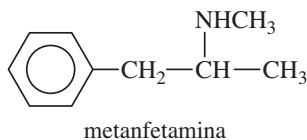
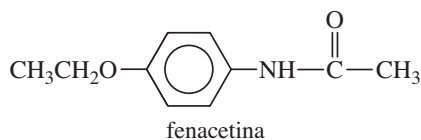
19-43 El espectro de masas de la *ter*-butilamina es el siguiente. Use este espectro para mostrar la ruptura que da lugar al pico base. Sugiera por qué el ion molecular no está presente en este espectro.



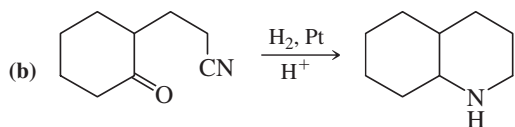
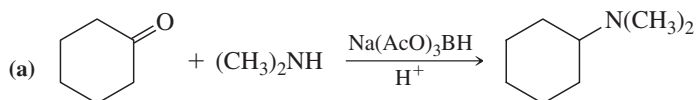
19-44 Usando cualquier reactivo necesario, muestre cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis.



- 19-45** Los siguientes fármacos se sintetizan usando los métodos estudiados en este capítulo y en los capítulos anteriores. Diseñe una síntesis para cada uno, a partir de cualquier compuesto que tenga hasta seis átomos de carbono.
- La fenacetina, usada junto con la aspirina y la cafeína en medicamentos analgésicos.
 - La metanfetamina, que se usó como una píldora segura para bajar de peso, y que ahora se sabe causa adicción y destruye el tejido cerebral.
 - La dopamina, uno de los neurotransmisores en el cerebro. Se piensa que la enfermedad de Parkinson se debe a la deficiencia de dopamina.



- 19-46** Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.



- 19-47** Las dos síntesis de aminas más generales son la aminación reductiva de compuestos carbonílicos y la reducción de amidas. Muestre cómo puede usar estos métodos sintéticos para lograr las siguientes transformaciones.

- ácido benzoico $\rightarrow$ bencilamina
- benzaldehído $\rightarrow$ bencilamina
- pirrolidina $\rightarrow$ *N*-etilpirrolidina
- ciclohexanona $\rightarrow$ *N*-ciclohexilpirrolidina
- $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH} \rightarrow$ pentano-1,5-diamina (cadaverina)

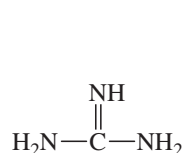
- 19-48** Otras síntesis de aminas permiten la preparación eficiente de aminas primarias. La reducción de azidas y nitro compuestos, y la síntesis de Gabriel conservan el mismo número de átomos de carbono en la cadena. La formación y reducción de un nitrilo aumenta un átomo de carbono y el reordenamiento de Hoffman disminuye un átomo de carbono. Muestre cómo pueden usarse estas síntesis de aminas para las siguientes transformaciones.

- bromuro de alilo $\rightarrow$ alilamina
- etilbenceno $\rightarrow$ *p*-etilnilina
- ácido 3-fenilheptanoico $\rightarrow$ 2-fenilhexan-1-amina
- 1-bromo-3-fenilheptano $\rightarrow$ 3-fenilheptan-1-amina
- 1-bromo-3-fenilheptano $\rightarrow$ 4-feniloctan-1-amina

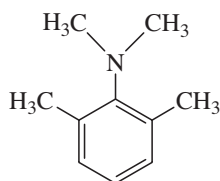
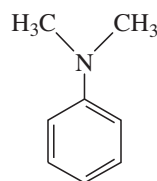
- 19-49** (a) La guanidina (mostrada) es una base casi tan fuerte como el ion hidróxido. Explique por qué la guanidina es una base mucho más fuerte que la mayoría de las demás aminas.

- (b) Muestre por qué la *p*-nitroanilina es una base mucho más débil (3 unidades de $\text{p}K_b$ más débil) que la anilina.

- * (c) Explique por qué la *N,N*,2,6-tetrametilnilina (mostrada) es una base mucho más fuerte que la *N,N*-dimetilnilina.

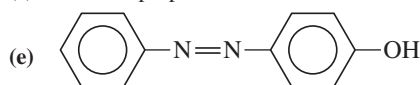


guanidina

*N,N*,2,6-tetrametilnilina*N,N*-dimetilnilina

- 19-50** Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de benceno, tolueno y alcoholes que tengan hasta cuatro átomos de carbono como materias primas orgánicas. Suponga que el producto *para*-sustituido es el principal (y que se puede separar del isómero *orto*).

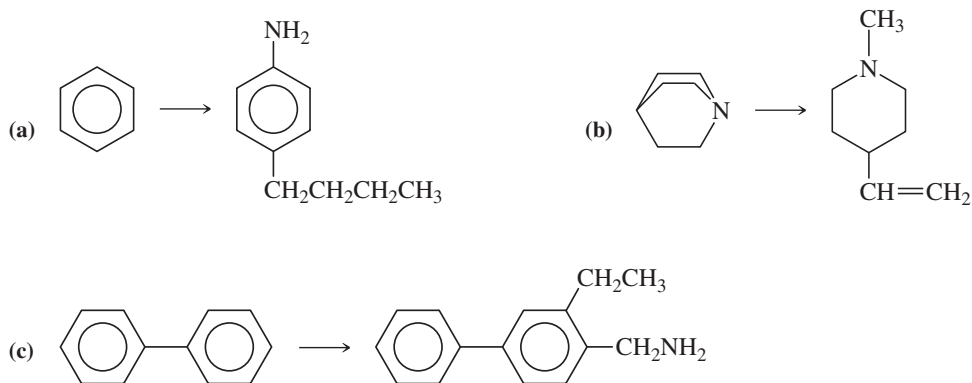
- pentan-1-amina
- N*-metilbutan-1-amina
- N*-etil-*N*-propilbutan-2-amina
- bencil-*n*-propilamina



4-isobutilnilina

- (f) 3-propilanilina

19-51 Con la ayuda de los reactivos necesarios, muestre cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis multipasos.



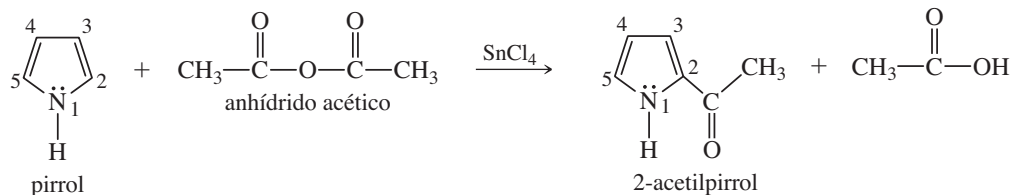
19-52 El alcaloide conina (o cicutina) se ha aislado y purificado a partir de la cicuta. Su fórmula molecular es $C_8H_{17}N$. El tratamiento de la conina con yoduro de metilo en exceso, seguido por óxido de plata y calentamiento, produce el enantiómero (*S*) puro de la *N,N*-dimetiloct-7-en-4-amina. Proponga una estructura completa para la conina y muestre cómo a partir de esta reacción se forma el producto anterior.

19-53 Se le pidió a una química que fuera a un sitio abandonado donde han eliminado desechos químicos para determinar el contenido de un barril corroído que gotea. El barril emite un olor a pescado muy fuerte. La química se pone un respirador y se aproxima al barril, y recolecta una muestra, la cual se lleva a su laboratorio para ser analizada.

El espectro de masas muestra un ion molecular en m/z 101 y el fragmento más abundante está en m/z 86. El espectro IR no muestra absorciones arriba de 3000 cm^{-1} , y muestra muchas absorciones entre 2800 y 3000 cm^{-1} , no hay absorciones entre 1500 y 2800 cm^{-1} , y hay una absorción intensa en 1200 cm^{-1} . El espectro de RMN de protón muestra un triplete ($J = 7\text{ Hz}$) en $\delta 1.0$ y un cuarteto ($J = 7\text{ Hz}$) en $\delta 2.4$, que integran para 17 y 11 unidades, respectivamente.

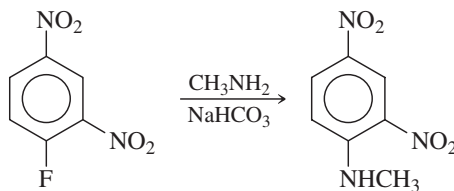
- Muestre qué información de la estructura química le proporciona cada espectro y proponga una estructura para el desecho tóxico desconocido.
- Las regulaciones actuales de la EPA prohíben la disposición de desechos líquidos debido a que gotean de sus contenedores. Proponga un método económico para convertir este desecho en una sustancia sólida relativamente inodora para poder enterrarla.
- Sugiera de qué manera la química podría eliminar el olor a pescado de su ropa.

***19-54** El pirrol experimenta una sustitución electrofílica aromática con mayor rapidez que el benceno, usando reactivos menos fuertes y condiciones más suaves. Estas reacciones por lo general ocurren en la posición 2 en vez de en la posición 3, como se muestra en el siguiente ejemplo.



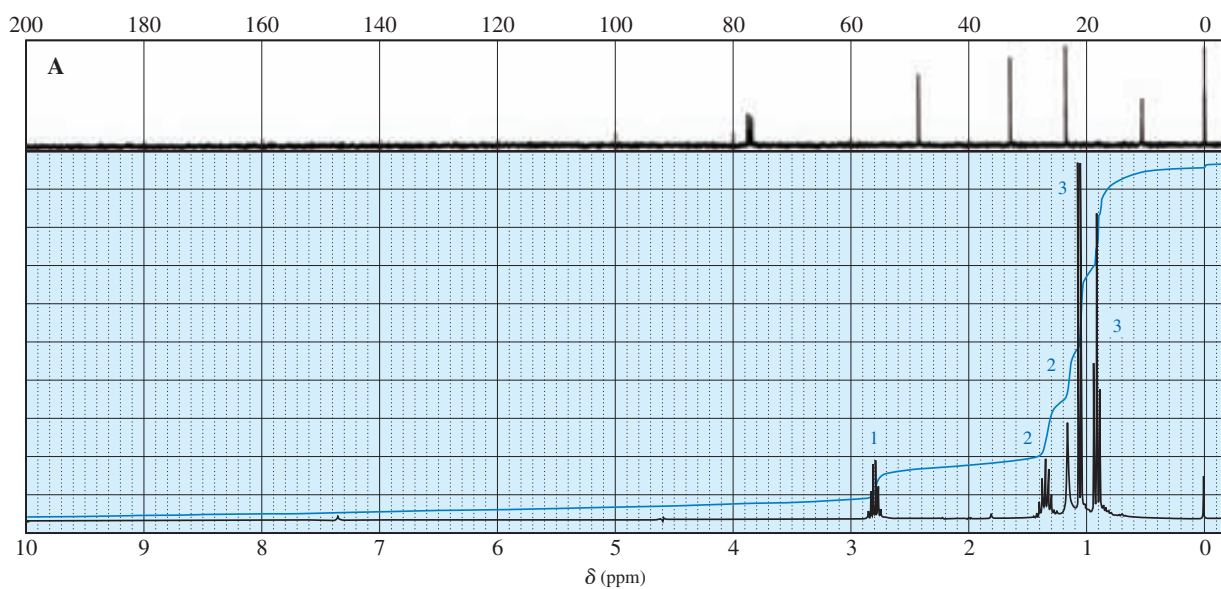
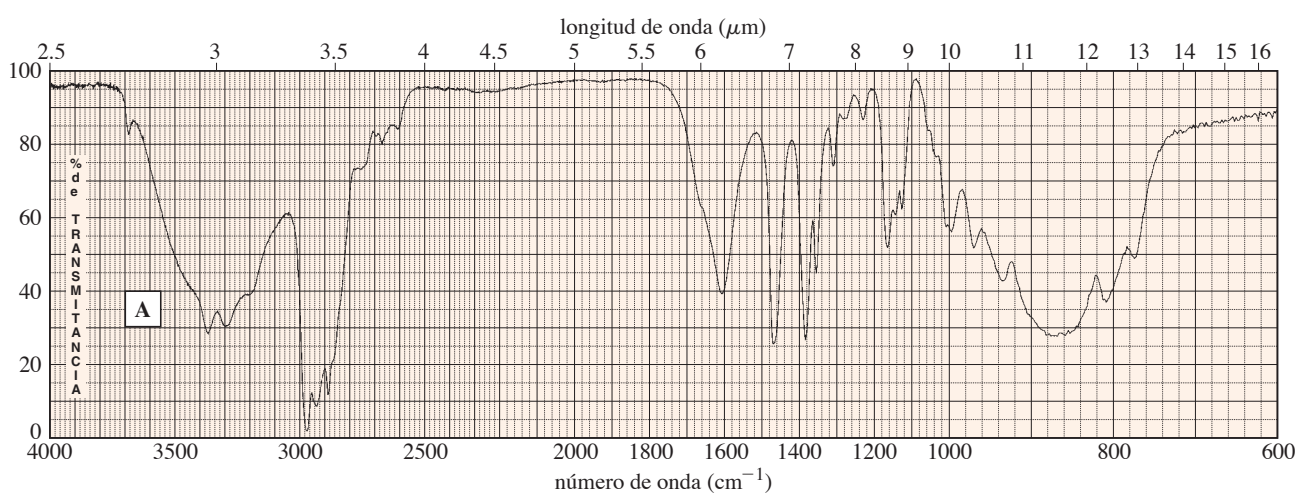
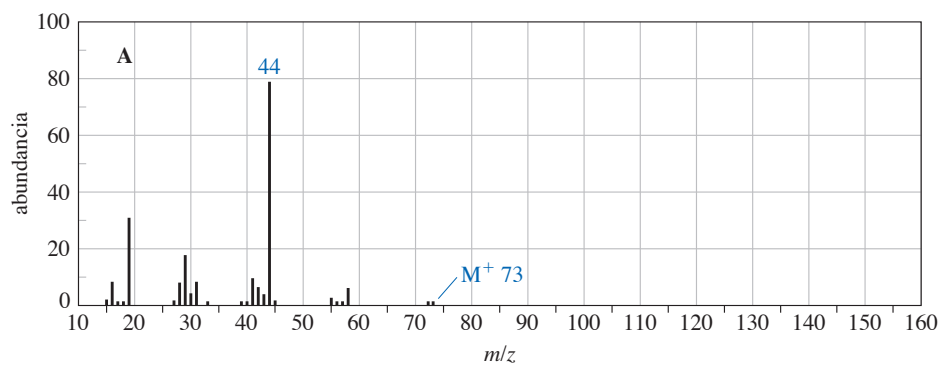
- Proponga un mecanismo para la acetilación del pirrol mostrada. Puede comenzar con el pirrol y el ion acilio, $CH_3-C\equiv O^+$. Dibuje cuidadosamente todas las estructuras de resonancia del intermediario obtenido.
- Explique por qué el pirrol reacciona con mayor rapidez que el benceno y también por qué la sustitución ocurre principalmente en la posición 2 en vez de en la posición 3.

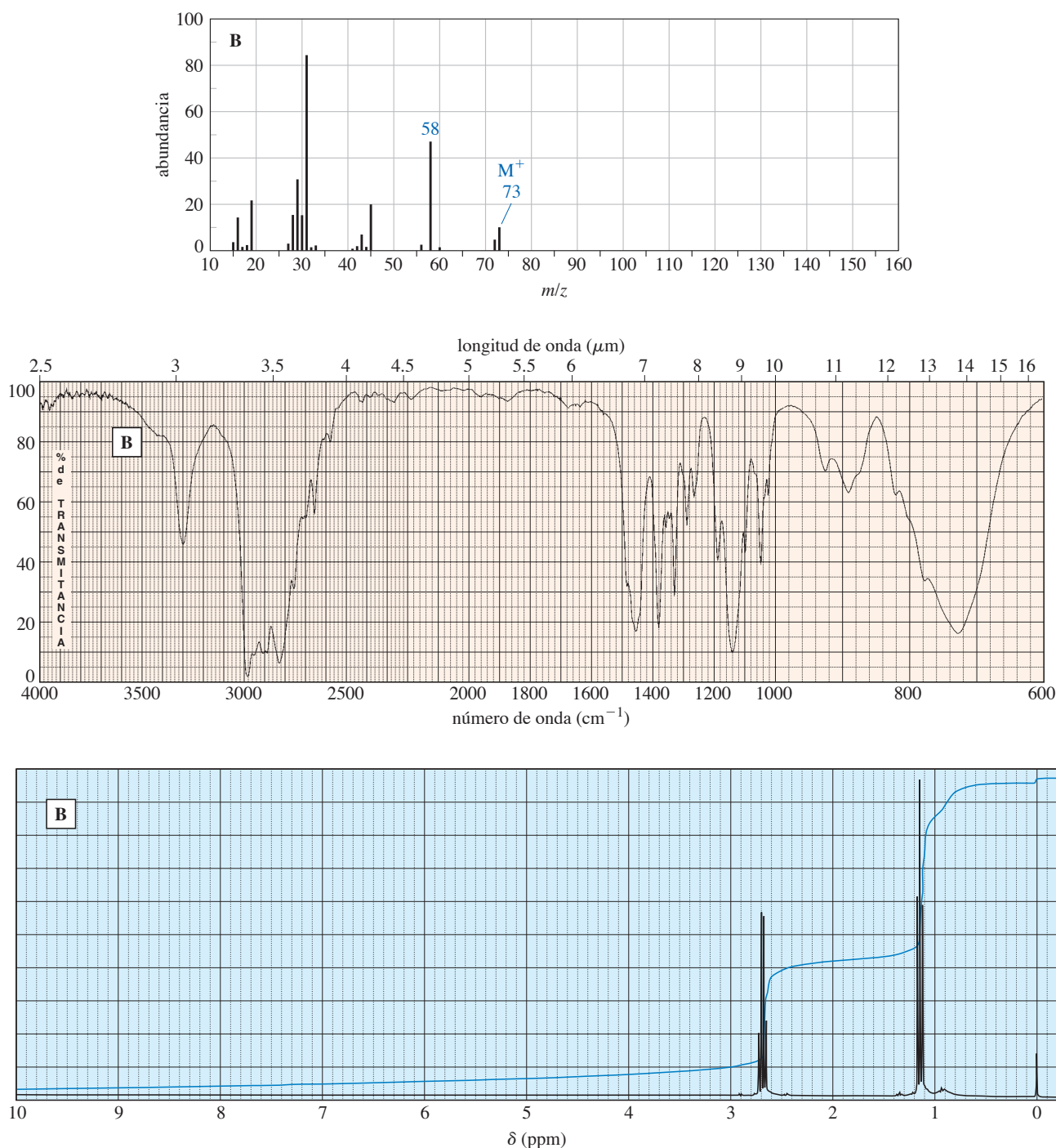
19-55 En la sección 17-12 se mostró cómo la sustitución nucleofílica aromática puede producir arilaminas si hay un grupo atractor de densidad electrónica fuerte en las posiciones *orto* o *para* con respecto al sitio de la sustitución. Considere el siguiente ejemplo.



- Proponga un mecanismo para esta reacción.
- Por lo regular pensamos que el ion fluoruro es un mal grupo saliente. Explique por qué en esta reacción donde el grupo saliente es el fluoruro, se desplaza con facilidad.
- Explique por qué esta reacción se detiene en el producto deseado, en vez de que la amina formada reaccione con otra molécula de dinitrofluorobenceno.

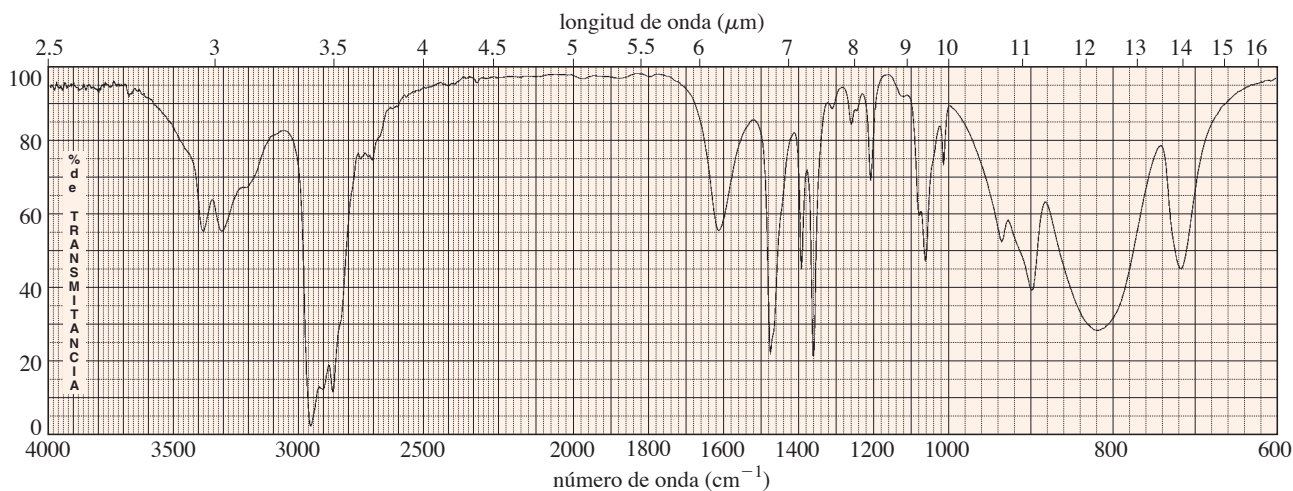
- 19-56** Los siguientes espectros para **A** y **B** corresponden a dos isómeros estructurales. El singulete en la RMN en $\delta 1.16$ en el espectro de **A** desaparece con D_2O . El singulete en $\delta 0.6$ ppm en el espectro de **B** desaparece con D_2O . Proponga estructuras para estos isómeros y muestre cómo sus estructuras se relacionan con sus espectros. Muestre qué ruptura es responsable del pico base en m/z 44 en el espectro de masas de **A**, y qué ruptura es responsable del pico en m/z 58 en el espectro de masas de **B**.



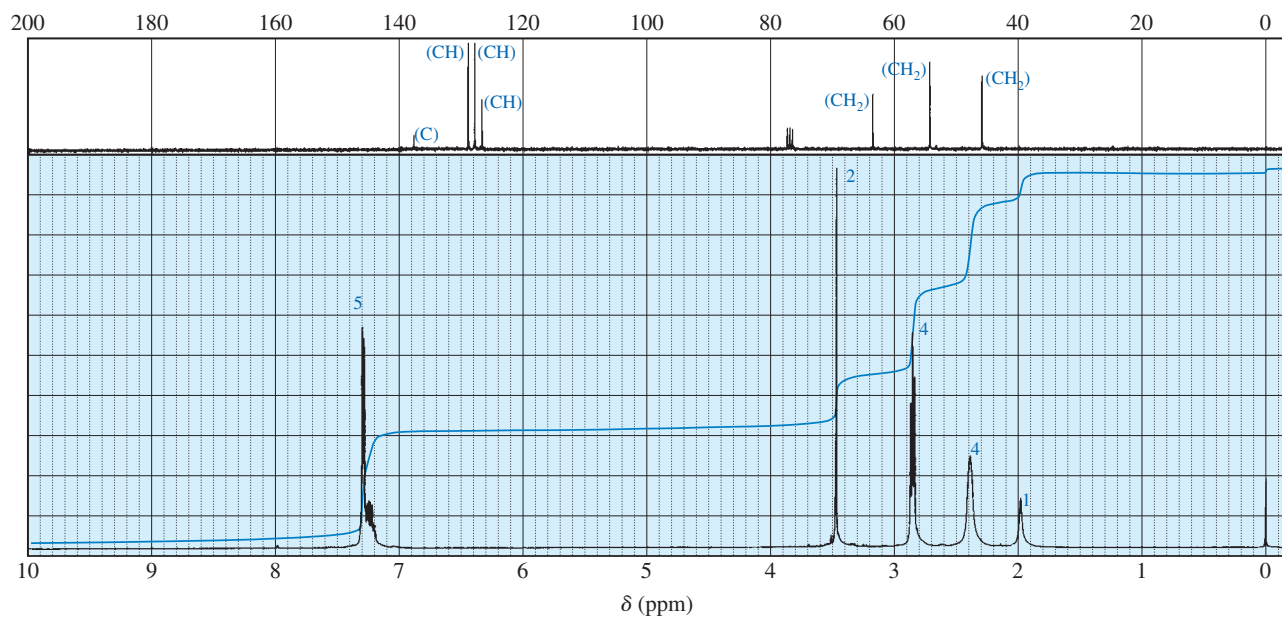
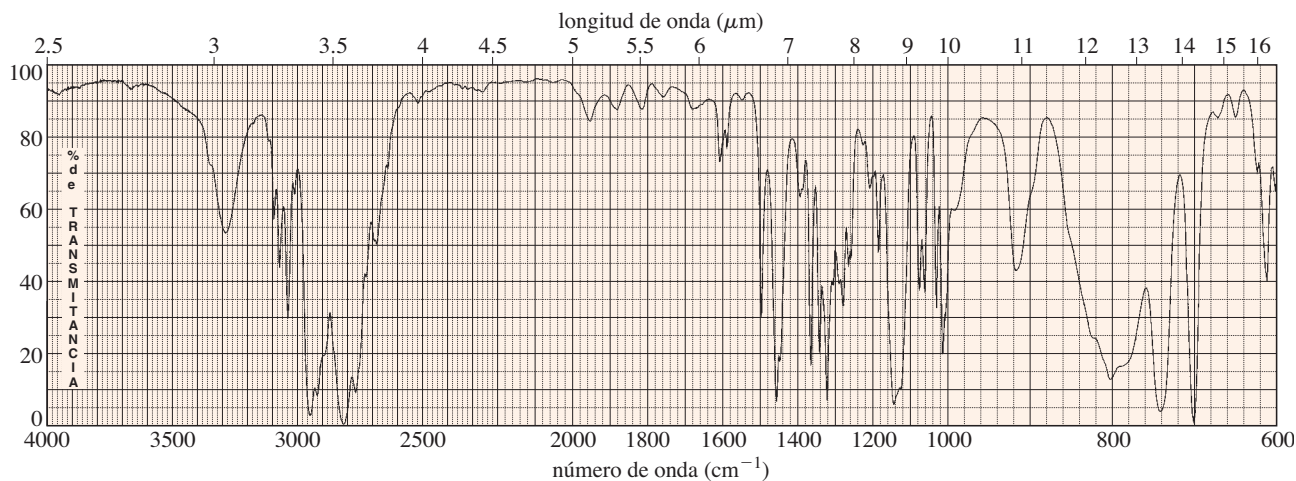


- *19-57** (Una historia verdadera.) Un farmacodependiente (drogadicto) respondió a un anuncio que colocó un informante de la DEA en una revista dedicada a las drogas. Después viajó de Colorado a Maryland, donde le compró 1-fenilpropan-2-ona (P2P) al informante. La policía esperó casi un mes para que el sospechoso llevara a cabo la síntesis, después obtuvo una orden de cateo y revisó la casa. Encontraron la botella de P2P sin abrir; aparentemente el sospechoso no era un buen químico y no fue capaz de seguir las instrucciones que el informante le dio para realizar la síntesis. También encontraron pipas y narguiles con residuos de marihuana y cocaína, además de una botella de hidrócloruro de metilamina, algo de ácido muriático (HCl diluido), tiras de zinc, matraces y otros equipos.
- (a) Suponga que es consultado por la policía. Demuestre qué síntesis estaba pensando realizar el sospechoso para dar una causa probable para acusarlo del cargo de intento de preparación de una sustancia prohibida.
- (b) Si fuera un miembro del jurado, ¿condenaría al acusado por intentar preparar esta sustancia?
- 19-58** Un compuesto desconocido muestra un ion molecular pequeño en m/z 87 en el espectro de masas y el único pico grande está en m/z 30. A continuación se da el espectro IR. El espectro de RMN sólo muestra tres singletes: uno con un área de 9 en δ 0.9, uno con un área

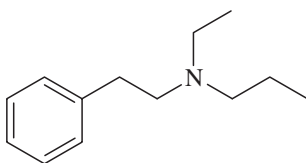
de 2 en $\delta 1.0$ y otro con un área de 2 en $\delta 2.4$. El singlete en $\delta 1.0$ desaparece con D_2O . Determine la estructura del compuesto y dibuje la fragmentación favorable que justifica el ion en m/z 30.



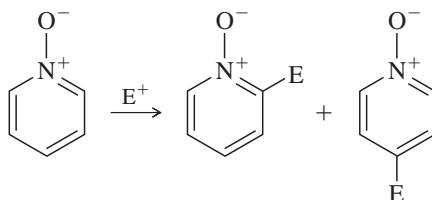
- *19-59** Un compuesto de fórmula $C_{11}H_{16}N_2$ proporciona los espectro IR, de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C mostrados. La señal en la RMN de protón en $\delta 2.0$ desaparece con D_2O . Proponga una estructura para este compuesto y a partir de su estructura justifique las absorciones observadas.



- 19-60** Muestre cómo podría sintetizar la siguiente amina terciaria de tres maneras distintas, usando una amina secundaria diferente para cada una y adicionando el sustituyente final por medio de
- (a) aminación reductiva (3 maneras). (b) acilación-reducción (3 maneras).

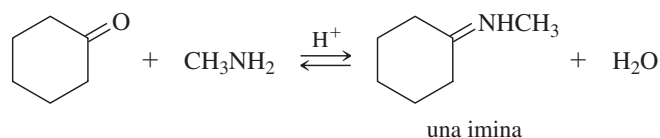


- *19-61** En la sección 19-11B explicamos que la piridina experimenta una sustitución electrofílica aromática electrofílica (S_EA) con dificultad, requiriendo condiciones fuertes y dando rendimientos muy bajos. En contraste, el *N*-óxido de la piridina experimenta la S_EA bajo condiciones moderadas, dando buenos rendimientos de la sustitución en C2 y C4. Explique esta diferencia sorprendente.

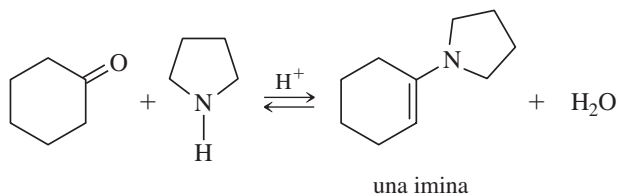


- *19-62** Las cetonas y los aldehídos reaccionan con aminas primarias para formar iminas. Reaccionan con aminas secundarias para formar *enaminas* (vinilaminas).

(a) Como repaso, proponga un mecanismo para la siguiente formación de una imina.

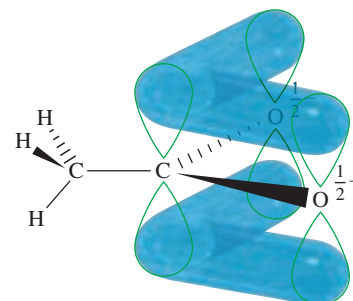


(b) Ahora proporcione un mecanismo para una reacción similar que forme una enamina.



(c) Explique por qué la reacción con la amina secundaria produce una enamina en vez de una imina.

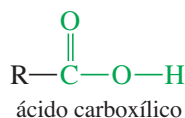
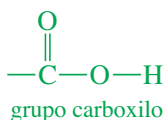
20

ÁCIDOS
CARBOXÍLICOS

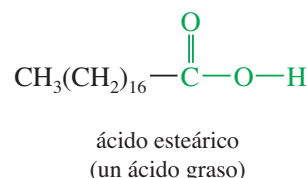
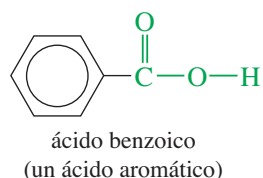
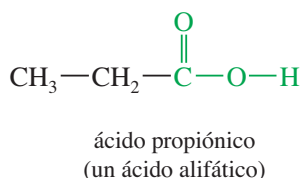
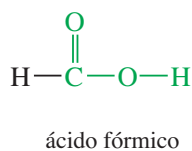
A la combinación de un grupo **carbonilo** y un **hidroxilo** en el mismo átomo de carbono se le conoce como **grupo carboxilo**. Los compuestos que contienen el grupo carboxilo son claramente ácidos y se les llama **ácidos carboxílicos**.

20-1

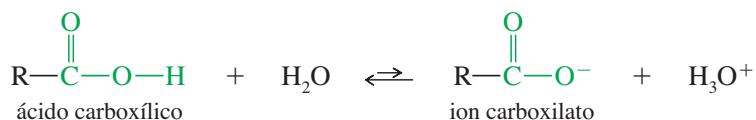
Introducción



Los ácidos carboxílicos se clasifican de acuerdo con el sustituyente enlazado al grupo carboxilo. Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxilo y un **ácido aromático** tiene un grupo arilo. El ácido más sencillo es el *ácido fórmico*, con un átomo de hidrógeno enlazado al grupo carboxilo. Los **ácidos grasos** son ácidos alifáticos de cadena larga derivados de la hidrólisis de las grasas y de los aceites (sección 20-6).



Un ácido carboxílico dona protones por medio de la ruptura heterolítica del enlace O—H ácido para dar un protón y un **ion carboxilato**. Consideramos los intervalos de acidez y los factores que afectan la acidez de los ácidos carboxílicos en la sección 20-4.



20-2A Nombres comunes

Por siglos se han conocido varios ácidos carboxílicos alifáticos y sus nombres comunes reflejan sus fuentes históricas. El *ácido fórmico* se extrajo de las hormigas: *formica* en latín. El ácido acético se aisló del vinagre, llamado *acetum* (“agrio”) en latín. El ácido propiónico fue consi-

20-2

Nomenclatura de los
ácidos carboxílicos

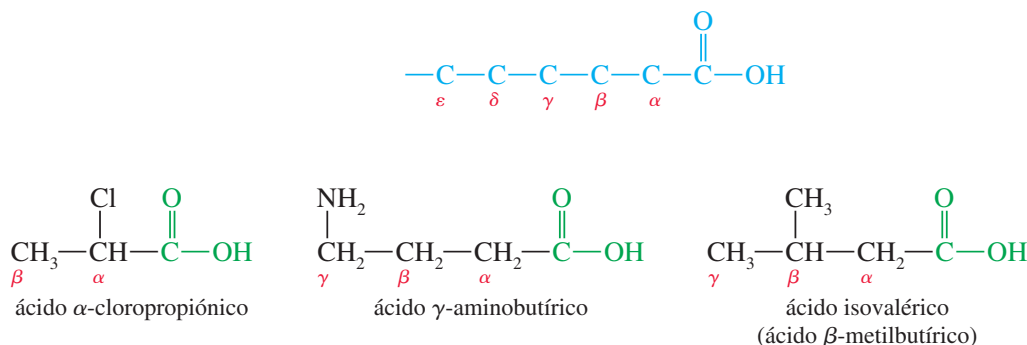
TABLA 20-1

Nombres y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H ₂ O)
metanoico	fórmico	HCOOH	8	101	∞ (miscible)
etanoico	acético	CH ₃ COOH	17	118	∞
propanoico	propiónico	CH ₃ CH ₂ COOH	-21	141	∞
prop-2-enoico	acrílico	H ₂ C=CH—COOH	14	141	∞
butanoico	butírico	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	-6	163	∞
2-metilpropanoico	isobutírico	(CH ₃) ₂ CHCOOH	-46	155	23.0
trans-but-2-enoico	crotónico	CH ₃ —CH=CH—COOH	71	185	8.6
pentanoico	valérico	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	-34	186	3.7
2,2-dimetilpropanoico	piválico	(CH ₃) ₃ C—COOH	35	164	2.5
hexanoico	caproico	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	-4	206	1.0
octanoico	caprílico	CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	16	240	0.7
decanoico	cáprico	CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	31	269	0.2
dodecanoico	laúrico	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	44		i
tetradecanoico	mirístico	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	54		i
hdecanoico	palmitico	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	63		i
octadecanoico	esteárico	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	72		i
benzoico	benzoico	C ₆ H ₅ COOH	122	249	0.3

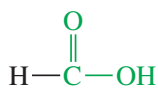
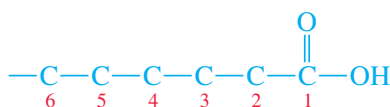
derado el primer ácido graso y el nombre se derivó del griego *protos pion* (“grasa primera”). El ácido butírico resulta de la oxidación del butiraldehído, el sabor principal de la mantequilla: *butyrum* en latín. Los ácidos caproico, caprílico y cáprico se encuentran en las secreciones de la piel de las cabras: *caper* en latín. En la tabla 20-1 se presentan los nombres y propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos.

En los nombres comunes, las posiciones de los sustituyentes se nombran usando letras griegas. Observe que las letras comienzan con el átomo de carbono *siguiente* al carbono del grupo carboxilo, el carbono α . En ocasiones se usa el prefijo *iso-* para el extremo de los ácidos con el agrupamiento $\text{—CH(CH}_3)_2$.

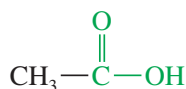


20-2B Nombres IUPAC

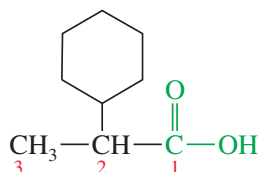
La nomenclatura IUPAC para los ácidos carboxílicos usa el nombre del alcano que corresponde a la cadena de átomos de carbono continua más larga. El *-o* final en el nombre del alcano se reemplaza por el sufijo *-oico* (nombre IUPAC), o *-ico* (nombre común), iniciando con la palabra *ácido*. La cadena se numera, *iniciando con el átomo de carbono del grupo carboxilo*, para obtener las posiciones de los sustituyentes a lo largo de la cadena. Al nombrarlos, el grupo carboxilo tiene prioridad sobre cualquiera de los otros grupos funcionales que hemos explicado.



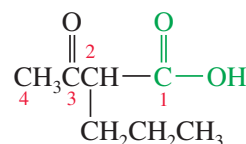
nombre IUPAC: ácido metanoico
nombre común: ácido fórmico



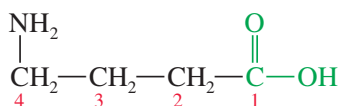
ácido etanoico
ácido acético



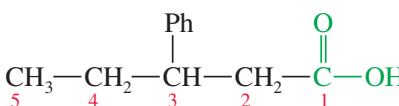
ácido 2-ciclohexilpropanoico
ácido α -ciclohexilpropiónico



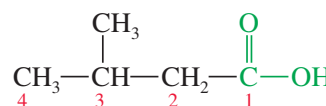
ácido 3-oxo-2-propilbutanoico
ácido α -acetilvalérico



nombre IUPAC: ácido 4-aminobutanoico
nombre común: ácido γ -aminobutírico

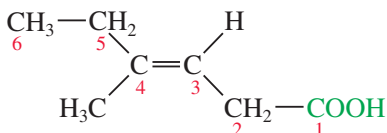


ácido 3-fenilpentanoico
ácido β -fenilvalérico

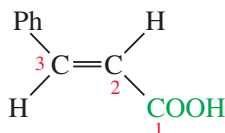


ácido 3-metilbutanoico
ácido isovalérico

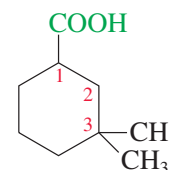
Los ácidos insaturados se designan usando el nombre del alqueno correspondiente, con la terminación *-o* reemplazada por *-oico*, iniciando con la palabra *ácido*. La cadena de carbonos se numera iniciando con el carbono del grupo carboxilo, y un número proporciona la ubicación del enlace doble. Los términos estereoquímicos *cis* y *trans* (y *Z* y *E*) se usan como se encuentran en los otros alquenos. Los cicloalcanos con sustituyentes —COOH se nombran por lo general como *ácidos cicloalcanocarboxílicos*.



nombre IUPAC: ácido (*E*)-4-metil-3-hexenoico
nuevo nombre IUPAC: ácido (*E*)-4-metilhex-3-enoico

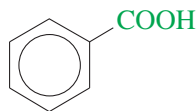


ácido *trans*-3-fenil-2-propenoico
ácido (*E*)-3-fenilprop-2-enoico
(ácido cinámico)

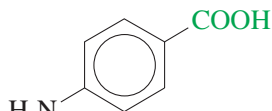


ácido 3,3-dimetilciclohexanocarboxílico

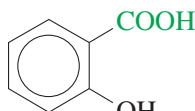
Los ácidos aromáticos de la forma Ar—COOH se nombran como derivados del *ácido benzoico*, Ph—COOH . Al igual que con otros compuestos aromáticos, los prefijos *orto*-, *meta*- y *para*- se pueden usar para obtener las posiciones de los sustituyentes adicionales. Se usan números si existen más de dos sustituyentes en el anillo aromático. Muchos ácidos aromáticos tienen nombres históricos que no están relacionados con sus estructuras.



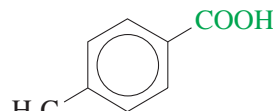
ácido benzoico



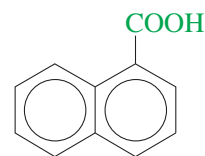
ácido *p*-aminobenzoico



ácido *o*-hidroxibenzoico
(ácido salicílico)



ácido *p*-metilbenzoico
(ácido *p*-toluico)



ácido α -naftoico

20-2C Nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos

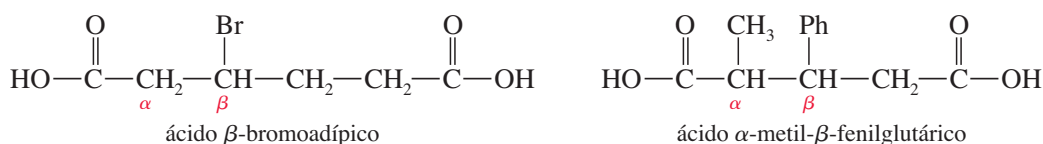
Nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos Un **ácido dicarboxílico** (también llamado un *diácido*) es un compuesto con dos grupos carboxilos. Los nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos sencillos se usan con más frecuencia que sus nombres sistemáticos. En la tabla 20-2 se proporcionan los nombres y propiedades físicas de algunos ácidos dicarboxílicos.

TABLA 20-2

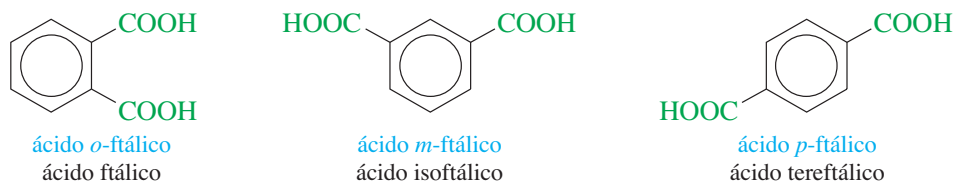
Nombres y propiedades físicas de los ácidos dicarboxílicos

Nombre IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	Solubilidad (g/100 g H ₂ O)
etanodioico	oxálico	HOOC—COOH	189	14
propanodioico	malónico	HOOCCH ₂ COOH	136	74
butanodioico	succínico	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	185	8
pentanodioico	glutárico	HOOC(CH ₂) ₃ COOH	98	64
hexanodioico	adípico	HOOC(CH ₂) ₄ COOH	151	2
heptanodioico	pimélico	HOOC(CH ₂) ₅ COOH	106	5
<i>cis</i> -but-2-enodioico	maleico	<i>cis</i> -HOOCCH=CHCOOH	130.5	79
<i>trans</i> -but-2-enodioico	fumárico	<i>trans</i> -HOOCCH=CHCOOH	302	0.7
benceno-1,2-dicarboxílico	ftálico	1,2-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	231	0.7
benceno-1,3-dicarboxílico	isofáltico	1,3-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	348	
benceno-1,4-dicarboxílico	tereftálico	1,4-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	300 subl.	0.002

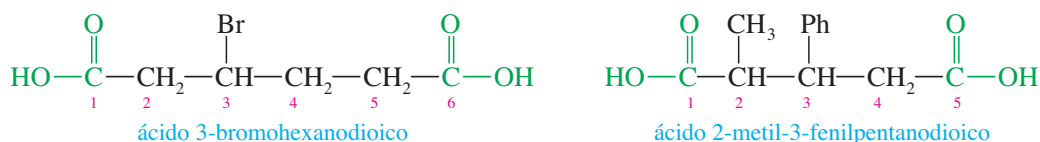
En los ácidos dicarboxílicos sustituidos se proporcionan los nombres comunes usando letras griegas, de igual manera que en los ácidos carboxílicos sencillos. Las letras griegas se asignan comenzando con el átomo de carbono siguiente al grupo carboxilo que está más cercano a los sustituyentes.



Los compuestos bencenoides con dos grupos carboxilos se nombran como **ácidos ftálicos**. El ácido ftálico en sí es el isómero *orto*. El isómero *meta* se llama ácido isofáltico y al isómero *para* se llama ácido tereftálico.



Nombres IUPAC de los ácidos dicarboxílicos Los ácidos dicarboxílicos alifáticos se nombran de manera sencilla iniciando con la palabra *ácido* y adicionando el sufijo *-dioico* al nombre del alcano precursor. Para los ácidos dicarboxílicos de cadena lineal, el nombre del alcano precursor se determina usando la cadena continua más larga que contiene ambos grupos carboxilo. La cadena se numera comenzando con el átomo de carbono del carboxilo que esté más cercano a los sustituyentes, y esos números se usan para obtener las posiciones de los sustituyentes.



El sistema para la nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos cíclicos considera a los grupos carboxilo como sustituyentes en la estructura cíclica.



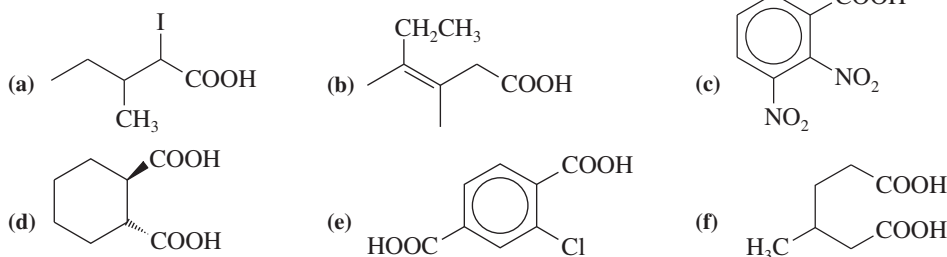
PROBLEMA 20-1

Dibuje las estructuras de los siguientes ácidos carboxílicos.

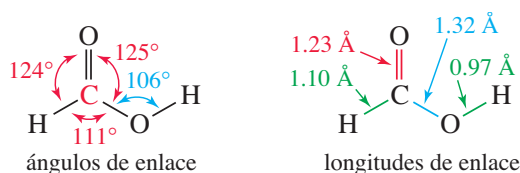
- | | |
|---|---|
| (a) ácido α -metilbutírico | (b) ácido 2-bromobutanoico |
| (c) ácido 4-aminopentanoico | (d) ácido <i>cis</i> -4-fenilbut-2-enoico |
| (e) ácido <i>trans</i> -2-metilciclohexanocarboxílico | (f) ácido 2,3-dimetilfumárico |
| (g) ácido <i>m</i> -clorobenzoico | (h) ácido 3-metilftálico |
| (i) ácido β -aminoadípico | (j) ácido 3-cloroheptanodioico |
| (k) ácido 4-oxoheptanoico | (l) ácido fenilacético |

PROBLEMA 20-2

Nombre los siguientes ácidos carboxílicos (cuando sea posible, proporcione el nombre común y el sistemático).

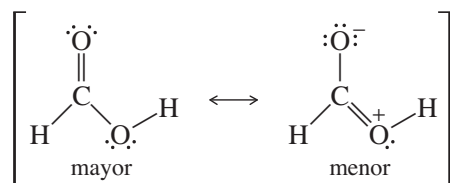


Estructura del grupo carboxilo La estructura de la conformación más estable del ácido fórmico se muestra a continuación. La molécula entera es casi plana. El átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación sp^2 y es plano, con ángulos de enlace casi trigonales. El enlace O—H también se encuentra en este plano, eclipsado con el enlace C=O.

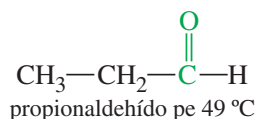
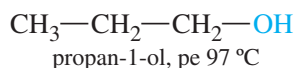
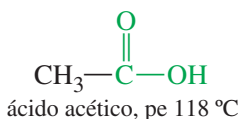
**20-3**

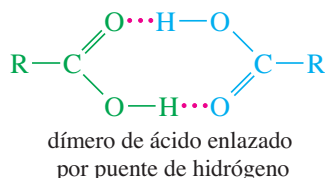
Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Parece sorprendente que una conformación eclipsada sea más estable. Aparentemente uno de los pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno del hidroxilo está deslocalizado en el sistema π electrofílico del grupo carbonilo. Podemos dibujar las siguientes formas de resonancia para representar esta deslocalización:



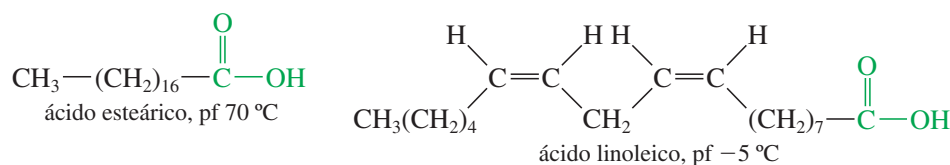
Puntos de ebullición Los ácidos carboxílicos ebulen a temperaturas considerablemente más altas que los alcoholes, cetonas o aldehídos de masas moleculares similares. Por ejemplo, el ácido acético (MM 60) ebulle a 118 °C, el propan-1-ol (MM 60) ebulle a 97 °C y el propionaldehído (MM 58) lo hace a 49 °C.





Los puntos de ebullición altos de los ácidos carboxílicos resultan de la formación de un dímero estable enlazado por puente de hidrógeno. El dímero contiene un anillo de ocho miembros unido por dos enlaces por puente de hidrógeno, duplicando con eficacia la masa molecular de las moléculas salientes de la fase líquida.

Puntos de fusión En la tabla 20-1 se proporcionan los puntos de fusión de algunos ácidos carboxílicos comunes. Los ácidos que contienen más de ocho átomos de carbono por lo general son sólidos, a menos que contengan enlaces dobles. La presencia de enlaces dobles (en especial enlaces dobles *cis*) en una cadena larga impide la formación de una red cristalina estable, dando como resultado un punto de fusión menor. Por ejemplo, el ácido esteárico (ácido octadecanoico) y el ácido linoleico (*cis,cis*-octadeca9,12-dienoico) tienen 18 átomos de carbono, pero el ácido esteárico funde a 70 °C y el ácido linoleico funde a -5 °C.



Los puntos de fusión de los ácidos dicarboxílicos (tabla 20-2) son relativamente altos. Con dos grupos carboxilo por molécula, las fuerzas del enlace por puente de hidrógeno son muy intensas en los diácidos; se requiere una temperatura alta para romper la red de los enlaces por puente de hidrógeno en el cristal y fundir el diácido.

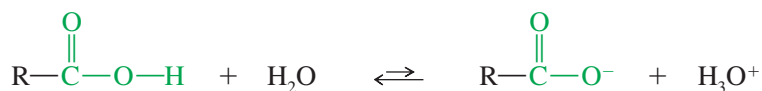
Solubilidades Los ácidos carboxílicos forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua y los ácidos de masas moleculares más pequeñas (hasta cuatro átomos de carbono) son miscibles en agua. A medida que la longitud de la cadena de hidrocarburos aumenta, la solubilidad en agua disminuye hasta los ácidos con más de 10 átomos de carbono que son casi insolubles en agua. En las tablas 20-1 y 20-2 se proporcionan las solubilidades en agua de algunos ácidos y diácidos carboxílicos sencillos.

Los ácidos carboxílicos son muy solubles en alcoholes debido a que forman enlaces por puente de hidrógeno con ellos. Además, los alcoholes no son tan polares como el agua, por lo que los ácidos de cadena más larga son más solubles en alcoholes que en agua. La mayoría de los ácidos carboxílicos son bastante solubles en disolventes relativamente no polares como el cloroformo, debido a que el ácido continua existiendo en su forma dimérica en el disolvente no polar. Por lo tanto, los enlaces por puente de hidrógeno del dímero cíclico no son interrumpidos cuando el ácido se disuelve en un disolvente no polar.

20-4 20-4A Medición de la acidez

Acidez de los ácidos carboxílicos

Un ácido carboxílico puede disociarse en agua para formar un protón y un ion carboxilato. La constante de equilibrio K_a para esta reacción se llama *constante de disociación del ácido*. El pK_a de un ácido es el logaritmo negativo de la K_a , y usamos por lo regular el pK_a como una indicación de la acidez relativa de ácidos diferentes (tabla 20-3).



$$K_a = \frac{[\text{R}-\text{CO}_2^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{R}-\text{CO}_2\text{H}]}$$

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

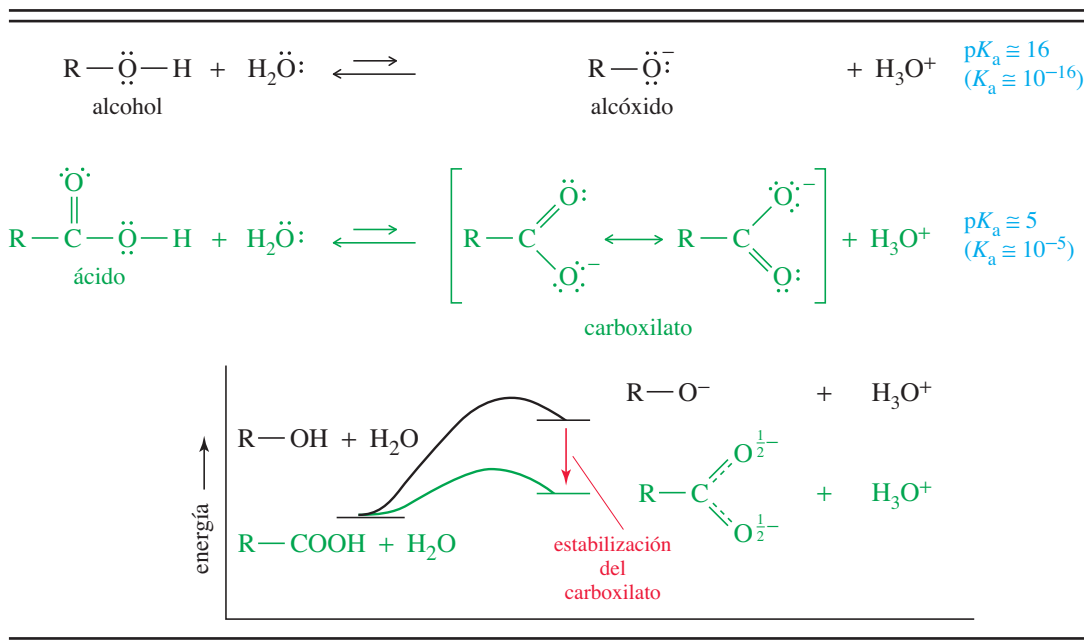
Los valores de pK_a son de alrededor de 5 ($K_a = 10^{-5}$) para los ácidos carboxílicos sencillos. Por ejemplo, el ácido acético tiene un pK_a de 4.7 ($K_a = 1.8 \times 10^{-5}$). Aunque los ácidos carboxílicos no son tan fuertes como la mayoría de los ácidos minerales, son todavía mucho más ácidos que otros grupos funcionales que hemos estudiado. Por ejemplo, los alcoholes tienen valores de pK_a en el intervalo de 16 a 18. ¡El ácido acético ($pK_a = 4.74$) es aproximadamente 10^{11} veces tan ácido como el más ácido de los alcoholes! De hecho, el ácido acético concentrado causa quemaduras ácidas cuando está en contacto con la piel.

TABLA 20-3

Valores de K_a y pK_a para los ácidos carboxílicos y dicarboxílicos

Fórmula	Nombre	Valores			
Ácidos carboxílicos sencillos					
		K_a (a 25 °C)	pK_a		
HCOOH	ácido fórmico	1.77×10^{-4}	3.75		
CH ₃ COOH	ácido acético	1.76×10^{-5}	4.74		
CH ₃ CH ₂ COOH	ácido propiónico	1.34×10^{-5}	4.87		
CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	ácido butírico	1.54×10^{-5}	4.82		
CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	ácido pentanoico	1.52×10^{-5}	4.81		
CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	ácido hexanoico	1.31×10^{-5}	4.88		
CH ₃ (CH ₂) ₆ COOH	ácido octanoico	1.28×10^{-5}	4.89		
CH ₃ (CH ₂) ₈ COOH	ácido decanoico	1.43×10^{-5}	4.84		
C ₆ H ₅ COOH	ácido benzoico	6.46×10^{-5}	4.19		
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ COOH	ácido <i>p</i> -toluico	4.33×10^{-5}	4.36		
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ COOH	ácido <i>p</i> -clorobenzoico	1.04×10^{-4}	3.98		
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ COOH	ácido <i>p</i> -nitrobenzoico	3.93×10^{-4}	3.41		
Ácidos dicarboxílicos					
		K_{a1}	pK_{a1}	K_{a2}	pK_{a2}
HOOC—COOH	ácido oxálico	5.4×10^{-2}	1.27	5.2×10^{-5}	4.28
HOOCCH ₂ COOH	ácido malónico	1.4×10^{-3}	2.85	2.0×10^{-6}	5.70
HOOC(CH ₂) ₂ COOH	ácido succínico	6.4×10^{-5}	4.19	2.3×10^{-6}	5.64
HOOC(CH ₂) ₃ COOH	ácido glutárico	4.5×10^{-5}	4.35	3.8×10^{-6}	5.42
HOOC(CH ₂) ₄ COOH	ácido adípico	3.7×10^{-5}	4.43	3.9×10^{-6}	5.41
<i>cis</i> -HOOCCH=CHCOOH	ácido maleico	1.0×10^{-2}	2.00	5.5×10^{-7}	6.26
<i>trans</i> -HOOCCH=CHCOOH	ácido fumárico	9.6×10^{-4}	3.02	4.1×10^{-5}	4.39
1,2-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	ácido ftálico	1.1×10^{-3}	2.96	4.0×10^{-6}	5.40
1,3-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	ácido isoftálico	2.4×10^{-4}	3.62	2.5×10^{-5}	4.60
1,4-C ₆ H ₄ (COOH) ₂	ácido tereftálico	2.9×10^{-4}	3.54	3.5×10^{-5}	4.46

La disociación de un ácido o un alcohol involucra la ruptura del enlace O—H, pero la disociación de un ácido carboxílico produce un ion carboxilato con la carga negativa dispersa de manera equitativa sobre los *dos* átomos de oxígeno, comparada con sólo un oxígeno en un ion alcóxido (figura 20-1). Esta deslocalización de la carga hace al ion carboxilato más estable que

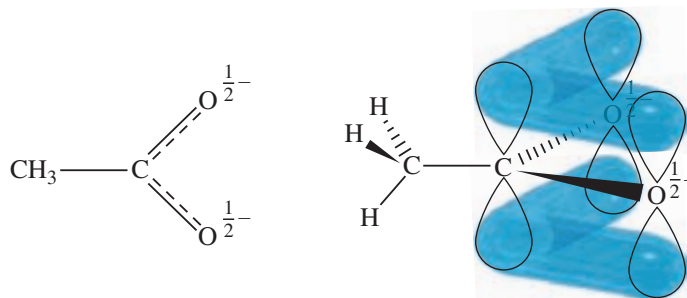


■ FIGURA 20-1

Estabilidad de los iones carboxilato. Los ácidos carboxílicos son más ácidos que los alcoholes debido a que los iones carboxilato son más estables que los iones alcóxido. Un ion carboxilato tiene su carga negativa deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno, comparado con sólo un átomo de oxígeno que tiene la carga negativa en un ion alcóxido.

■ FIGURA 20-2

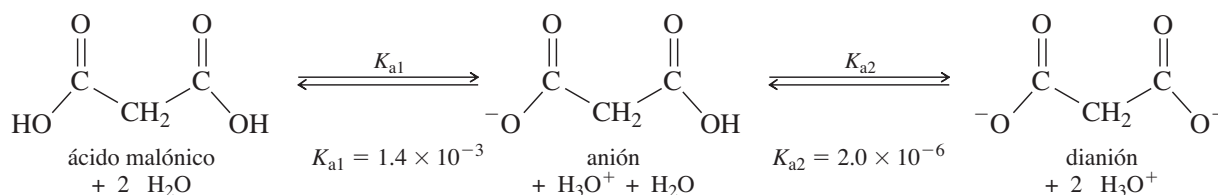
Estructura del ion acetato. Cada enlace C—O tiene un orden de enlace de $\frac{3}{2}$ de un enlace σ y la mitad de un enlace π . Cada átomo de oxígeno tiene la mitad de la carga negativa.



el ion alcóxido; por lo tanto, la disociación de un ácido carboxílico a un ion carboxilato es menos endotérmica que la disociación de un alcohol a un ion alcóxido.

El ion carboxilato puede imaginarse como un híbrido de resonancia (como en la figura 20-1) o como un sistema conjugado de tres orbitales p conteniendo cuatro electrones. El átomo de carbono y los dos átomos de oxígeno tienen hibridación sp^2 , y cada uno tiene un orbital p no híbrido. El traslape de estos tres orbitales p forma un sistema de orbitales moleculares π de tres centros. Existe la mitad de un enlace π entre el carbono y cada átomo de oxígeno, y existe la mitad de una carga negativa en cada átomo de oxígeno (figura 20-2).

La tabla 20-3 presenta los valores de pK_a para los ácidos dicarboxílicos, además de aquellos para los ácidos carboxílicos sencillos. Los diácidos tienen dos constantes de disociación: K_{a1} es para la primera disociación y K_{a2} es para la segunda disociación, para formar el dianión. El segundo grupo carboxilo es mucho menos ácido que el primero ($K_{a2} \ll K_{a1}$), debido a la energía adicional que se requiere para crear una segunda carga negativa cerca de otra carga negativa mutuamente repulsiva. Este efecto de repulsión disminuye a medida que la cadena se hace más larga.



20-4B Efectos de los sustituyentes sobre la acidez

Cualquier sustituyente que estabilice el ion carboxilato con carga negativa estimula la disociación y da como resultado un ácido más fuerte. Los átomos electronegativos potencian la fuerza de un ácido retirando densidad electrónica del ion carboxilato. Este efecto inductivo puede ser bastante grande si uno o más de los grupos atractores de densidad electrónica más fuertes están presentes en el átomo de carbono α . Por ejemplo, el ácido cloroacético ($\text{ClCH}_2\text{—COOH}$) tiene un pK_a de 2.86, indicando que éste es un ácido más fuerte que el ácido acético ($pK_a = 4.74$). El ácido dicloroacético ($\text{Cl}_2\text{CH—COOH}$) es todavía más fuerte con un pK_a de 1.26. El ácido tricloroacético ($\text{Cl}_3\text{C—COOH}$) tiene un pK_a de 0.64, comparable en fuerza a la de algunos ácidos minerales. La tabla 20-4 presenta los valores de K_a y pK_a para algunos ácidos carboxílicos sustituidos, mostrando cómo los grupos atractores de densidad electrónica potencian la fuerza de un ácido.

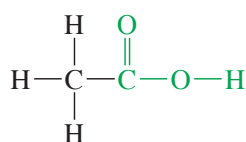
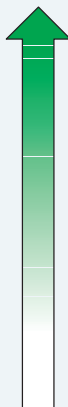
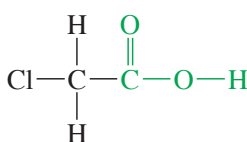
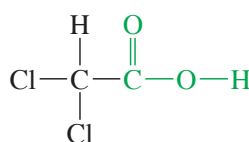
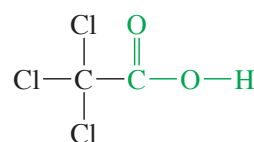
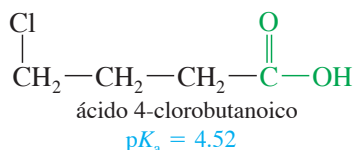
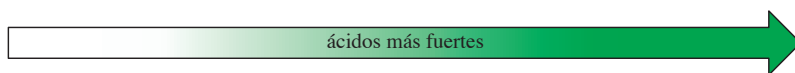
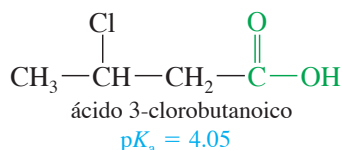
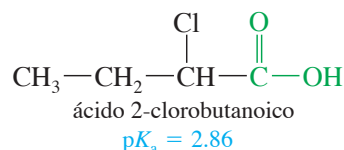
La magnitud del efecto del sustituyente depende de su distancia del grupo carboxilo. Los sustituyentes en el átomo de carbono α son más efectivos en el incremento de la fuerza del ácido. Los sustituyentes más distantes tienen efectos más pequeños sobre la acidez, mostrando que los efectos inductivos disminuyen rápidamente con la distancia.

TABLA 20-4

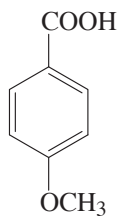
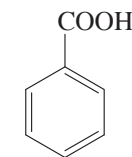
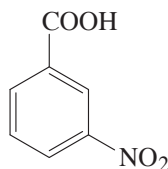
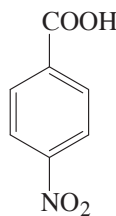
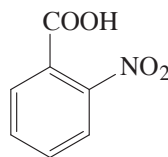
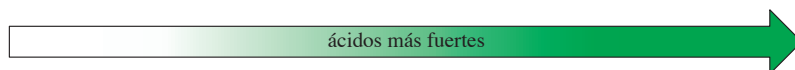
Valores de K_a y pK_a para ácidos carboxílicos sustituidos

Ácido	K_a	pK_a
F_3CCOOH	5.9×10^{-1}	0.23
Cl_3CCOOH	2.3×10^{-1}	0.64
$Cl_2CHCOOH$	5.5×10^{-2}	1.26
O_2N-CH_2COOH	2.1×10^{-2}	1.68
$NCCH_2COOH$	3.4×10^{-3}	2.46
FCH_2COOH	2.6×10^{-3}	2.59
$ClCH_2COOH$	1.4×10^{-3}	2.86
$CH_3CH_2CHClCOOH$	1.4×10^{-3}	2.86
$BrCH_2COOH$	1.3×10^{-3}	2.90
ICH_2COOH	6.7×10^{-4}	3.18
CH_3OCH_2COOH	2.9×10^{-4}	3.54
$HOCH_2COOH$	1.5×10^{-4}	3.83
$CH_3CHClCH_2COOH$	8.9×10^{-5}	4.05
$PhCOOH$	6.46×10^{-5}	4.19
$PhCH_2COOH$	4.9×10^{-5}	4.31
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	3.0×10^{-5}	4.52
CH_3COOH	1.8×10^{-5}	4.74
$CH_3CH_2CH_2COOH$	1.5×10^{-5}	4.82

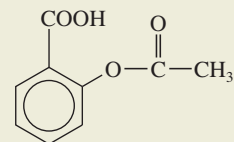
ácidos más fuertes

ácido acético
 $pK_a = 4.74$ ácido cloroacético
 $pK_a = 2.86$ ácido dicloroacético
 $pK_a = 1.26$ ácido tricloroacético
 $pK_a = 0.64$ ácido 4-clorobutanoico
 $pK_a = 4.52$ ácido 3-clorobutanoico
 $pK_a = 4.05$ ácido 2-clorobutanoico
 $pK_a = 2.86$

Los ácidos benzoicos sustituidos muestran tendencias similares en acidez, con grupos atractores de densidad electrónica potenciando la fuerza del ácido y grupos donadores de densidad electrónica disminuyéndola. Estos efectos son más fuertes para los sustituyentes en las posiciones *orto* y *para*. En los ejemplos que se muestran a continuación, observe que un sustituyente nitro (atractor de densidad electrónica) aumenta la fuerza del ácido, mientras que un sustituyente metoxi (donador de densidad electrónica) la disminuye. El grupo nitro tiene un efecto más grande en las posiciones *orto* y *para* que en la posición *meta*.

 p -metoxi
 $pK_a = 4.46$ ácido benzoico
 $pK_a = 4.19$ *m*-nitro
 $pK_a = 3.47$ *p*-nitro
 $pK_a = 3.41$ *o*-nitro
 $pK_a = 2.16$ 

La absorción de muchos fármacos administrados de manera oral que contienen ácidos carboxílicos depende de sus valores de pK_a . Por ejemplo, la aspirina se absorbe en gran medida del entorno ácido del estómago debido a que está presente como el ácido, el cual pasa con rapidez a través de las membranas en la sangre.



aspirina

PROBLEMA 20-3

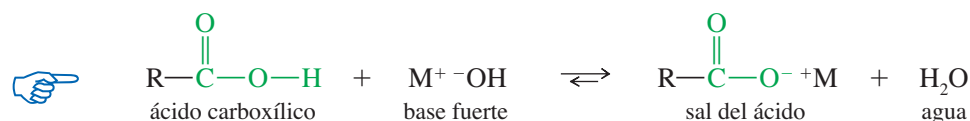
Clasifique los compuestos en cada conjunto en orden creciente de la fuerza del ácido.

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{CH}_3\text{CHBrCOOH}$ $\text{CH}_3\text{CBr}_2\text{COOH}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHBrCOOH}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{COOH}$ $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
 (c) $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ | \\ \text{NO}_2 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ | \\ \text{Cl} \end{array}$ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\ | \\ \text{C}\equiv\text{N} \end{array}$

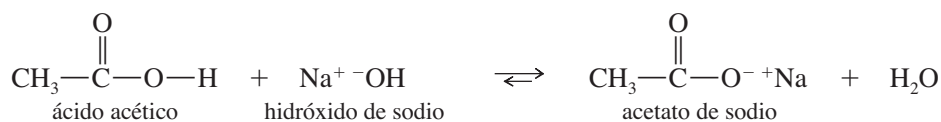
20-5

Sales de los ácidos carboxílicos

Una base fuerte puede desprotonar por completo a un ácido carboxílico. Los productos son un ion carboxilato, el catión restante de la base y agua. La combinación de un ion carboxilato y un catión es una **sal de un ácido carboxílico**.



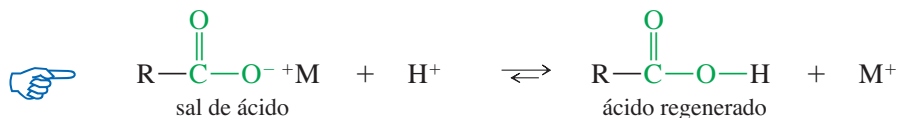
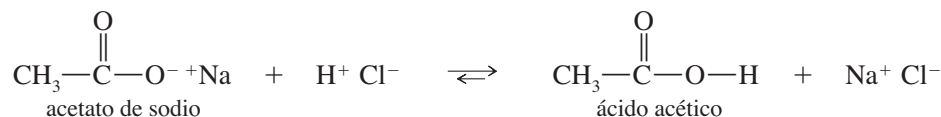
Por ejemplo, el hidróxido de sodio desprotona al ácido acético para formar acetato de sodio, la sal de sodio del ácido acético.



Debido a que los ácidos minerales son más fuertes que los ácidos carboxílicos, la adición de un ácido mineral convierte una sal del ácido carboxílico de nuevo al ácido carboxílico original.

Consejo**para resolver problemas**

En una disolución acuosa, un ácido estará disociado casi por completo si el pH es mayor (más básico que) el pK_a del ácido, y casi no disociado si el pH es menor (más ácido que) el pK_a del ácido.

*Ejemplo*

Las sales de los ácidos carboxílicos tienen propiedades muy diferentes a las que presentan los ácidos, incluyendo una mayor solubilidad en agua y menos olor. Debido a que los ácidos y sus sales se interconvierten con facilidad, estas sales sirven como derivados útiles de los ácidos carboxílicos.

Nomenclatura de las sales de los ácidos carboxílicos Las sales de los ácidos carboxílicos se designan sólo nombrando el ion carboxilato, reemplazando la parte *ácido -ico* del nombre del ácido con *-ato*, seguido del nombre del catión. El ejemplo anterior muestra que

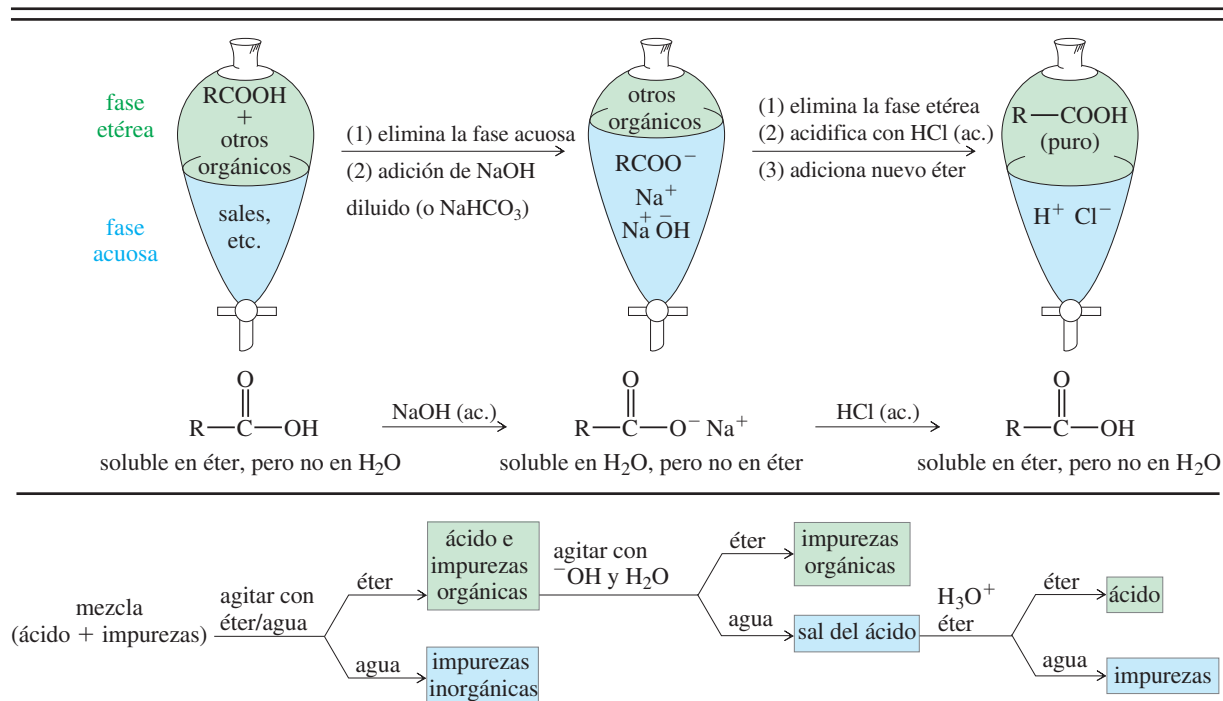
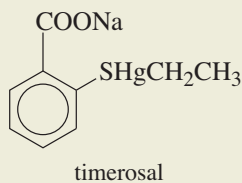


FIGURA 20-3

Las propiedades de solubilidad de los ácidos y sus sales pueden usarse para eliminar impurezas no ácidas. Un ácido carboxílico es más soluble en la fase orgánica, pero su sal es más soluble en la fase acuosa. Las extracciones ácido-base pueden mover el ácido de la fase etérea a una fase acuosa básica y de regreso hacia la fase etérea, dejando atrás las impurezas.

El timerosal (mertiolate) ha sido usado como un antiséptico tópico por muchos años. Su efecto antimicrobiano se debe principalmente a la toxicidad del átomo de mercurio que está unido y estabilizado por el grupo tiol del ácido *orto*-mercapto-benzoico. La sal de carboxilato del ácido se usa para aumentar la solubilidad de este compuesto organomercurial.

El timerosal también se usa como conservador en algunas disoluciones para lentes de contacto. La sensibilidad al timerosal y la preocupación acerca de las exposiciones crónicas al mercurio, han motivado el desarrollo de anti-sépticos y disoluciones para lentes de contacto libres de timerosal.



PROBLEMA 20-4

Suponga que tiene sólo ácido heptanoico sintetizado a partir de heptan-1-ol. El producto se contaminó por dicromato de sodio, ácido sulfúrico, heptan-1-ol y posiblemente heptanal. Explique cómo usaría las extracciones ácido-base para purificar el ácido heptanoico. Use un diagrama de flujo parecido al de la figura 20-3 para mostrar las impurezas en cada etapa.

PROBLEMA 20-5

Los fenoles son menos ácidos que los ácidos carboxílicos, con valores de pK_a alrededor de 10. Los fenoles se desprotonan por (y por tanto solubles en) disoluciones de hidróxido de sodio pero no por disoluciones de bicarbonato de sodio. Explique cómo usaríamos las extracciones para aislar los tres compuestos puros de una mezcla de *p*-cresol (*p*-metilfenol), ciclohexanona y ácido benzoico.

PROBLEMA 20-6

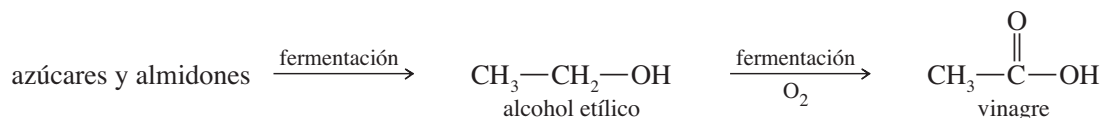
La oxidación de un alcohol primario a un aldehído por lo general produce alguna sobreoxidación al ácido carboxílico. Suponga que usa PCC para oxidar el pentan-1-ol a pentanal.

- Muestre cómo usaría la extracción ácido-base para purificar el pentanal.
- ¿Cuál de las impurezas esperadas no puede eliminarse del pentanal por extracciones ácido-base? ¿Cómo eliminaría esta impureza?

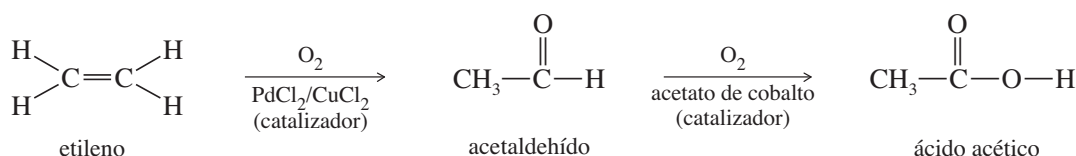
20-6

Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos

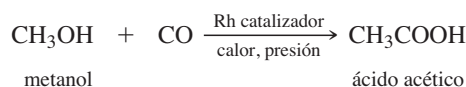
El ácido alifático comercial más importante es el ácido acético. El *vinagre* es una disolución acuosa al 5 por ciento de ácido acético usado en la cocción y preparación de alimentos como encurtidos, salsa catsup y aderezos para ensalada. El vinagre para alimentos se produce por la fermentación de azúcares y almidones. Un intermediario en esta fermentación es el alcohol etílico. Cuando las bebidas alcohólicas como el vino y la sidra se exponen al aire, el alcohol se oxida a ácido acético. Ésta es la fuente del “vinagre de vino” y “vinagre de sidra”.



El ácido acético es también una sustancia química industrial. Se usa como un disolvente, una materia prima para síntesis y un catalizador para una amplia variedad de reacciones. Una parte del ácido acético industrial se produce a partir del etileno, usando una oxidación catalítica para formar acetaldehído, seguida por otra oxidación catalítica para formar ácido acético.

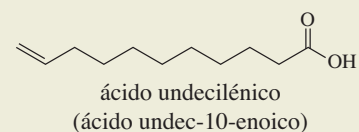


El metanol puede funcionar también como materia prima para una síntesis industrial del ácido acético. La reacción catalizada por rodio del metanol con monóxido de carbono requiere altas presiones, por lo que no es adecuada para una síntesis en el laboratorio.

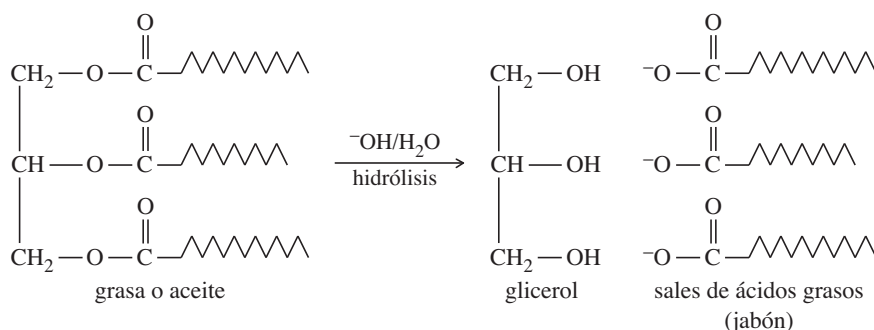


La figura 20-4 muestra cómo se obtienen los ácidos alifáticos de cadena larga a partir de la hidrólisis de las grasas y aceites, una reacción que se explica en el capítulo 25. Estos **ácidos grasos** por lo general son ácidos de cadena lineal con números par de átomos de carbono en un intervalo aproximado de entre C₆ y C₁₈. La hidrólisis de grasas animales produce principalmente ácidos grasos saturados. Los aceites de las plantas producen grandes cantidades de ácidos grasos insaturados con uno o más enlaces dobles olefínicos.

Algunos ácidos carboxílicos aromáticos también son importantes de manera comercial. El ácido benzoico se usa como un componente en medicinas, un conservador de alimentos y una materia prima para síntesis. El ácido benzoico puede producirse por la oxidación del tolueno con permanganato de potasio, ácido nítrico u otros oxidantes fuertes.

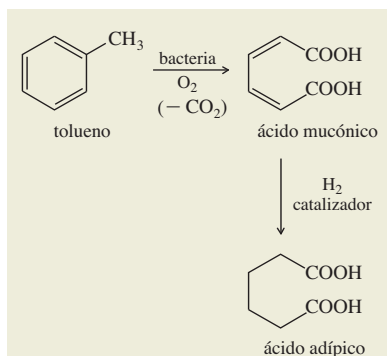


El ácido undecilénico es un fungicida que se encuentra en la naturaleza derivado del aceite de castor. Se usa por lo regular en medicamentos para infecciones de la piel causadas por hongos como el pie de atleta y tiña. El medicamento original contenía ácido undecilénico nombrado Desenex®, basado en una versión abreviada del nombre químico.

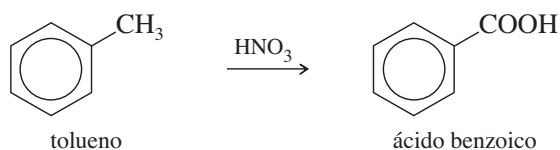


■ FIGURA 20-4

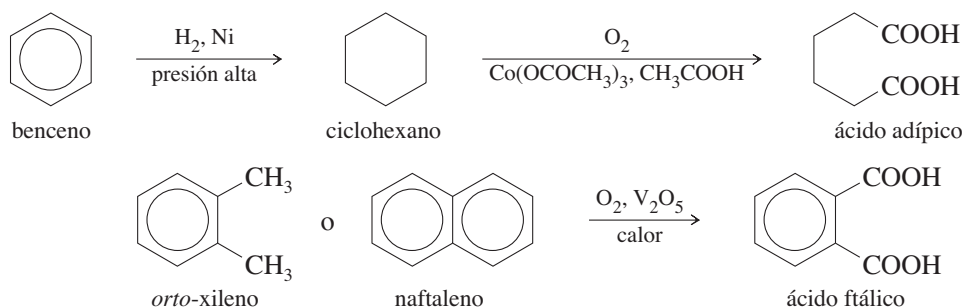
La hidrólisis de una grasa o un aceite forma una mezcla de las sales de ácidos grasos de cadena lineal. Las grasas animales contienen principalmente ácidos grasos saturados, mientras que la mayoría de los aceites vegetales son poliinsaturados.



Otra síntesis de ácido adípico involucra la degradación microbiana de tolueno a ácido mucónico (ácido hexa-2,4-dienodioico), el cual experimenta hidrogenación catalítica para producir ácido adípico. Si este proceso puede hacerse competitivo de manera económica, podría producir menos impacto ambiental que la síntesis química a partir de benceno.



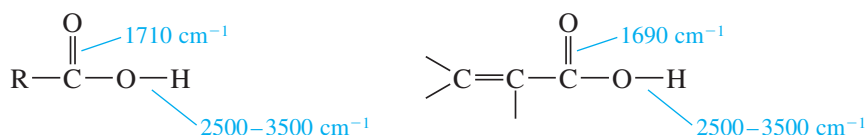
Dos diácidos comerciales importantes son el ácido adípico (ácido hexanodioico) y el ácido ftálico (ácido 1,2-bencenodicarboxílico). El ácido adípico se usa en la preparación de nailon 66, y el ácido ftálico se usa para la preparación de poliésteres. La síntesis industrial de ácido adípico usa benceno como la materia prima. El benceno se hidrogena a ciclohexano, el cual se oxida (utilizando un catalizador de cobalto/ácido acético) para producir ácido adípico. El ácido ftálico se produce por la oxidación directa del naftaleno u *orto*-xileno usando un catalizador de pentóxido de vanadio.



20-7 20-7A Espectroscopia infrarroja

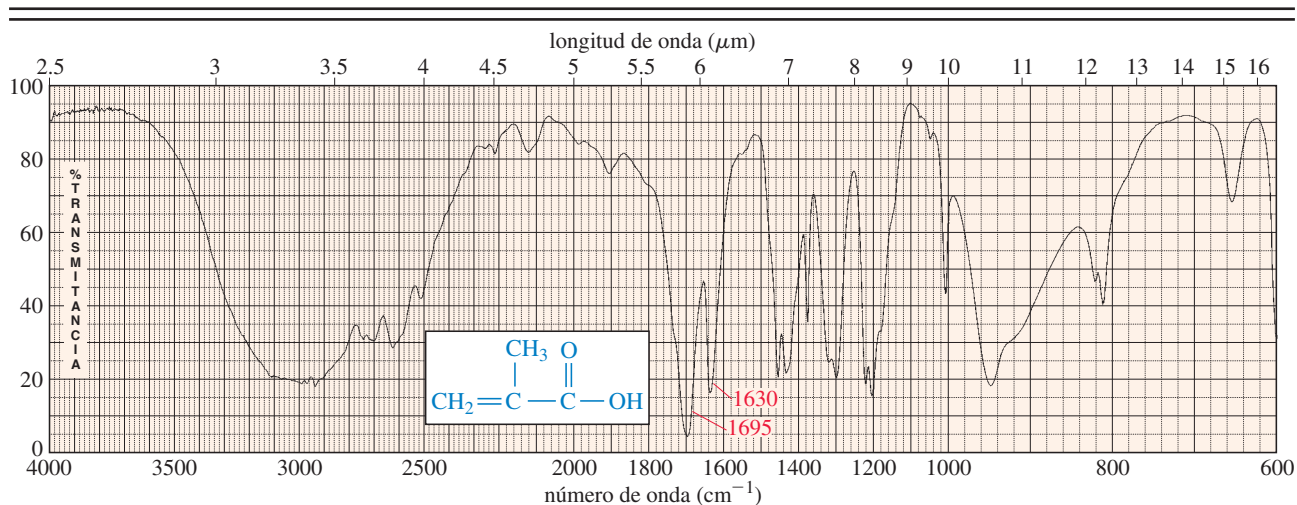
Espectroscopia de los ácidos carboxílicos

La característica más evidente en el espectro infrarrojo de un ácido carboxílico es la intensa absorción de estiramiento del grupo carbonilo. En un ácido saturado, esta vibración ocurre alrededor de 1710 cm^{-1} , que con frecuencia es ancha debido al enlace por puente de hidrógeno en el que está involucrado el grupo carbonilo. En los ácidos conjugados, la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo disminuye alrededor de 1690 cm^{-1} .



La vibración de estiramiento del O—H de un ácido carboxílico absorbe en una banda ancha de alrededor de $2500\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. Este intervalo de frecuencia es menor que las frecuencias de estiramiento del hidroxilo del agua y alcoholes, cuyos grupos O—H absorben en una banda centrada alrededor de 3300 cm^{-1} . En el espectro de un ácido carboxílico, la banda ancha del hidroxilo aparece justo en la parte superior de la región de estiramiento C—H. Este traslapamiento de absorciones da a la región de 3000 cm^{-1} una apariencia característica de un pico ancho (el estiramiento O—H) con picos pronunciados (estiramiento C—H) superimpuestos sobre éste. Muchos ácidos carboxílicos muestran un hombro o picos pequeños (alrededor de $2500\text{--}2700\text{ cm}^{-1}$) en el pico ancho O—H a la derecha del estiramiento C—H. La figura 20-5 y el problema 20-7 muestran las absorciones de estiramiento O—H típicas de ácidos.

El espectro IR del ácido 2-metilpropenoico (ácido metacrílico) se muestra en la figura 20-5. Compare este ejemplo de un compuesto conjugado con el espectro del ácido hexanoico (figura 12-12, p. 527). Observe el desplazamiento en la posición de las absorciones del grupo carbonilo y note que el ácido conjugado, insaturado tiene una absorción de estiramiento C=C bastante fuerte de alrededor de 1630 cm^{-1} , justo a la derecha de la absorción del grupo carbonilo.

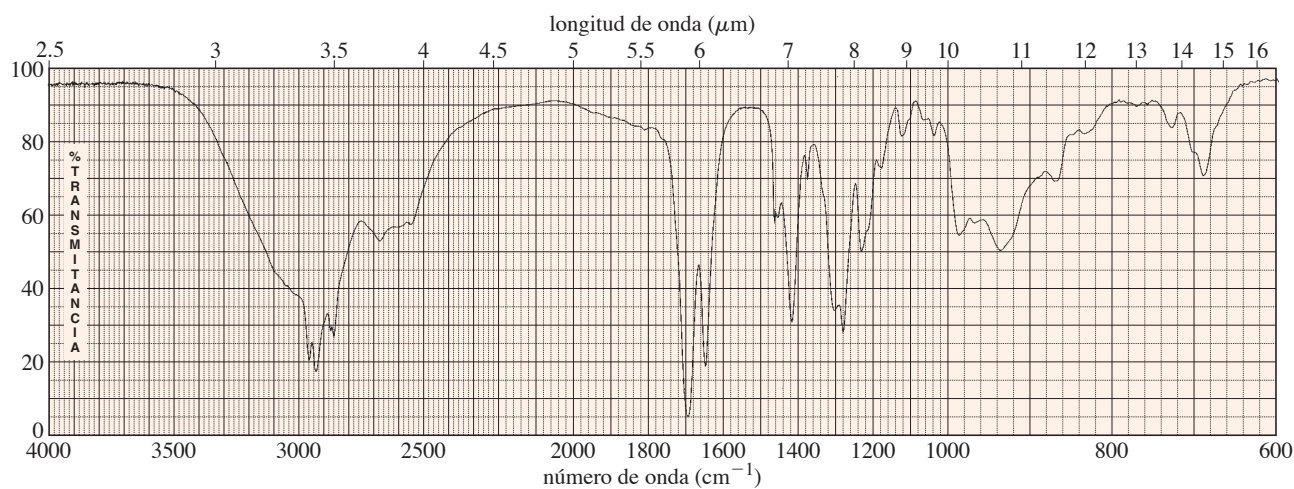


■ FIGURA 20-5

Espectro IR del ácido 2-metil-propenoico.

PROBLEMA 20-7

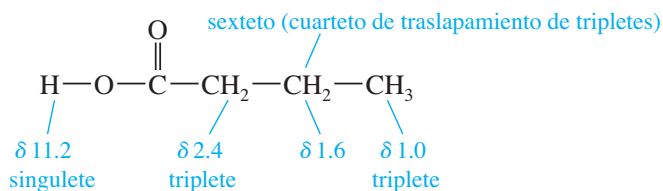
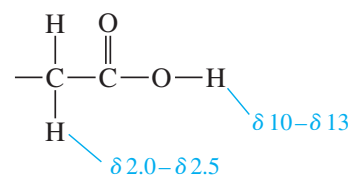
Se muestra el espectro IR del ácido *trans*-oct-2-enoico. Indique las características espectrales que le permitan demostrar que éste es un ácido carboxílico y muestre cuáles características le conducen a concluir que el ácido es insaturado y conjugado.

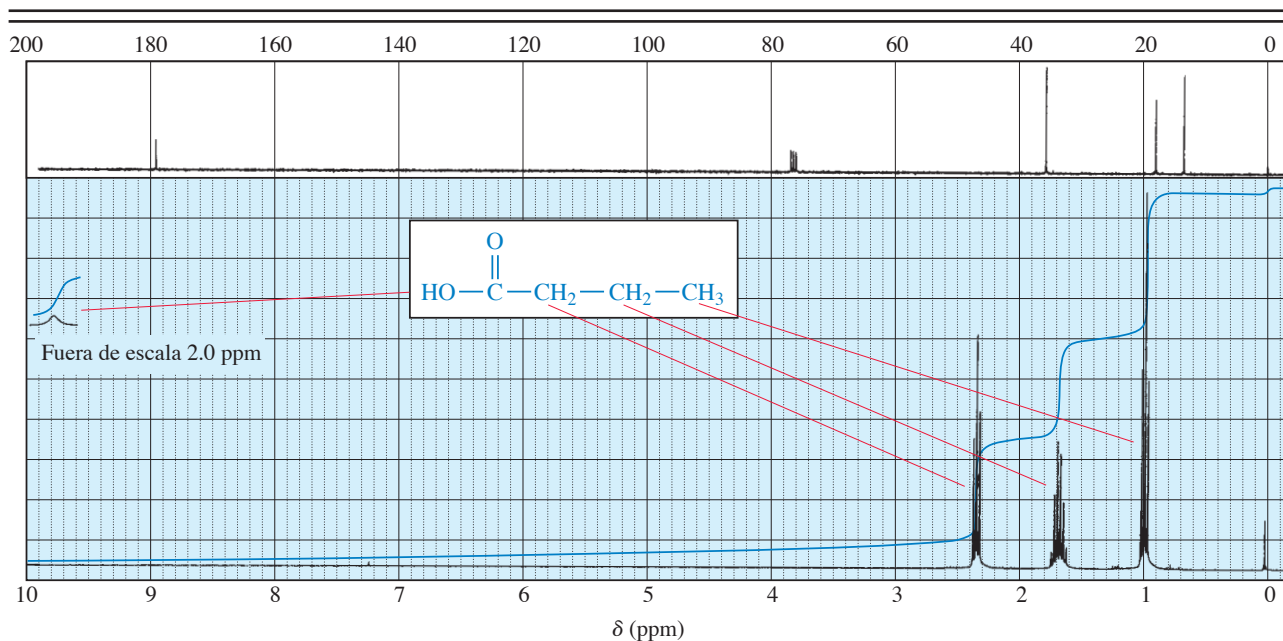


20-7B Espectroscopia RMN

Los protones de los ácidos carboxílicos son los más desprotegidos que hemos encontrado, absorben entre $\delta 10$ y $\delta 13$. Dependiendo del disolvente y la concentración, este pico del protón ácido puede ser pronunciado o ancho, pero es siempre sin desdoblamiento debido al intercambio de protones.

Los protones en el átomo de carbono α absorben entre $\delta 2.0$ y $\delta 2.5$, en aproximadamente la misma posición que los protones en un átomo de carbono α para una acetona o un aldehído. En la figura 20-6 se muestra el espectro de RMN de protón del ácido butanoico.

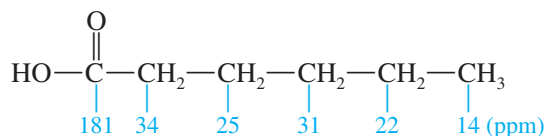




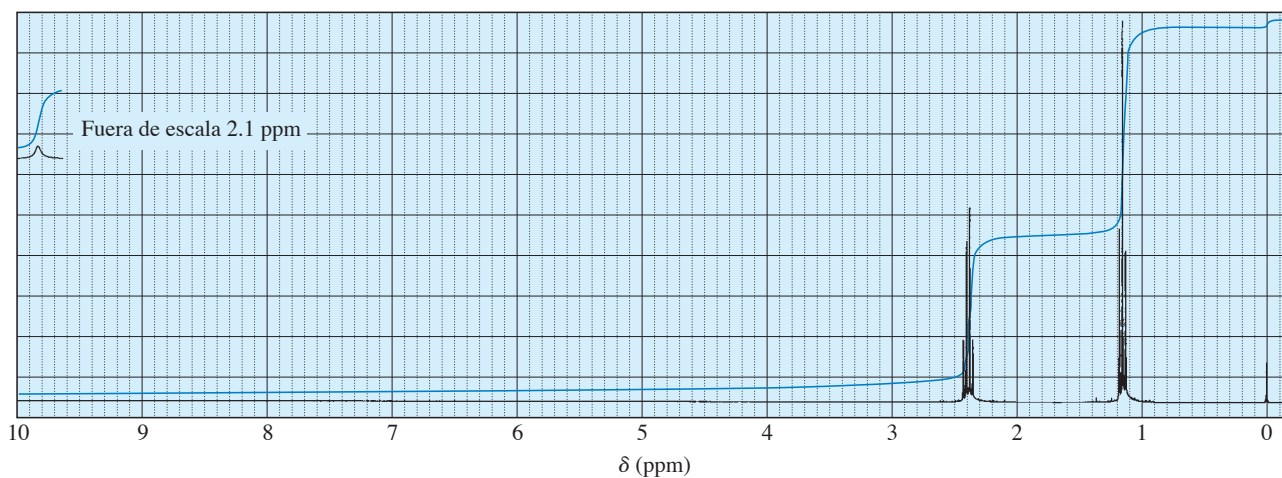
■ FIGURA 20-6

Espectro de RMN de protón del ácido butanoico

Los desplazamientos químicos de RMN de carbono de los ácidos carboxílicos se parecen a aquellos de las cetonas y aldehídos. El átomo de carbono del grupo carbonilo absorbe alrededor de 170 a 180 ppm y el átomo de carbono α absorbe alrededor de 30 a 40 ppm. Los desplazamientos químicos de los átomos de carbono en el ácido hexanoico son los siguientes:

**PROBLEMA 20-8**

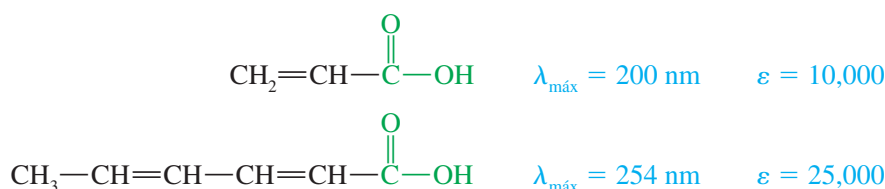
- Determine la estructura del ácido carboxílico cuyo espectro de RMN de protón aparece a continuación.
- Dibuje el espectro de RMN que podría esperar del aldehído correspondiente cuya oxidación produciría este ácido carboxílico.
- Señale dos diferencias distintivas en los espectros del aldehído y del ácido.



20-7C Espectroscopia ultravioleta

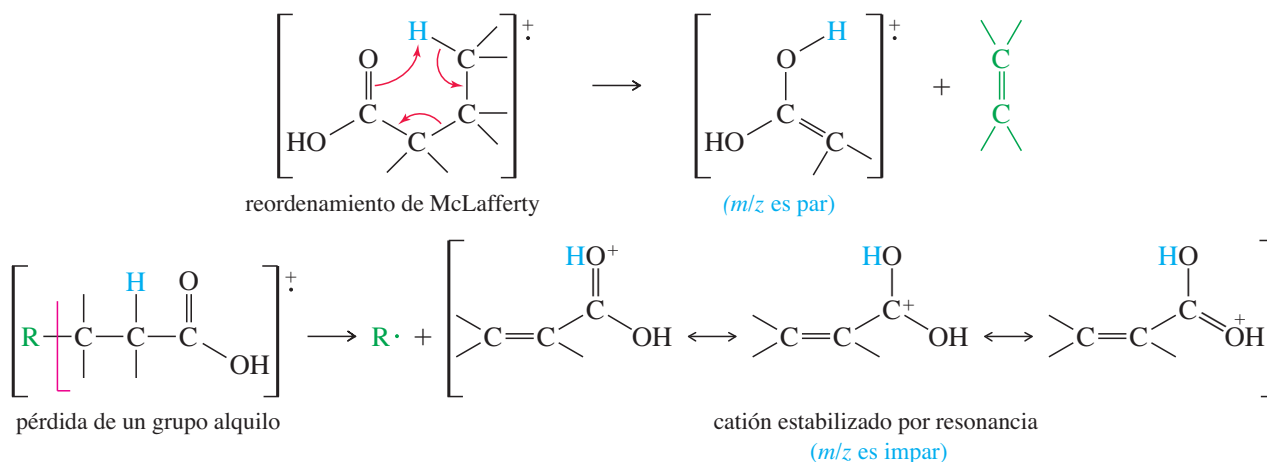
Los ácidos carboxílicos saturados tienen una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ débil que absorbe alrededor de 200 a 215 nm. Esta absorción corresponde a la transición débil aproximada de 270 a 300 nm en los espectros de cetonas y aldehídos. La absorptividad molar es muy pequeña (de 30 a 100) y la absorción con frecuencia pasa desapercibida.

Los ácidos conjugados muestran absorciones mucho más intensas. Un enlace doble $C=C$ conjugado con el grupo carboxilo resulta en un espectro con $\lambda_{\text{máx}}$ alrededor de 200 nm, pero con absorptividad molar de alrededor de 10,000. Un segundo enlace doble conjugado eleva el valor de la $\lambda_{\text{máx}}$ a 250 nm, como se ilustra en los ejemplos siguientes:



20-7D Espectrometría de masas

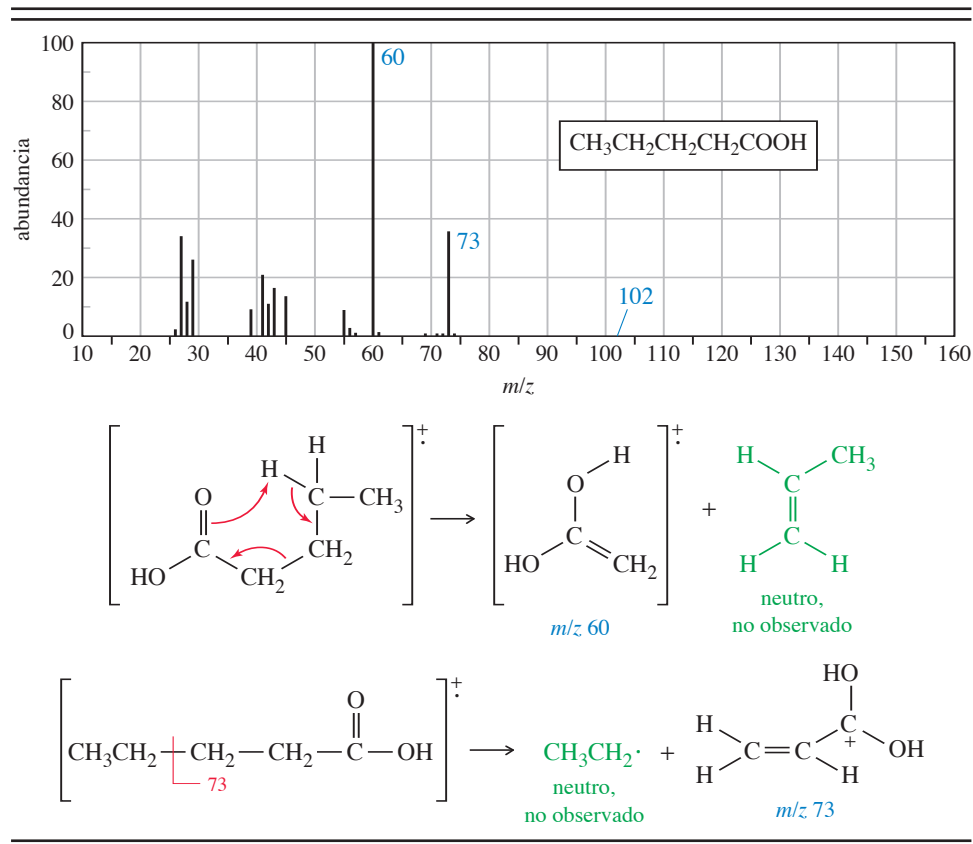
El pico del ion molecular de un ácido carboxílico es por lo general pequeño debido a que existen modos de fragmentación favorables. La fragmentación más común es la pérdida de una molécula de un alqueno (reordenamiento de McLafferty, explicado en la sección 18-5D). Otra fragmentación común es la pérdida de un radical alquilo para formar un catión estabilizado por resonancia con la carga positiva deslocalizada sobre un sistema alílico y dos átomos de oxígeno.



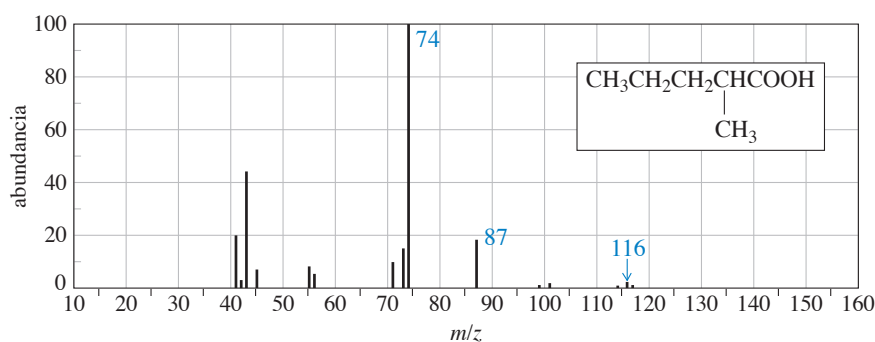
En la figura 20-7 se muestra el espectro de masas del ácido pentanoico. El pico base a m/z 60 corresponde al fragmento de la pérdida del propeno por el reordenamiento de McLafferty. El pico intenso a m/z 73 corresponde a la pérdida de un radical etilo con reordenamiento para producir un catión estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 20-9

Dibuje las cuatro formas de resonancia del fragmento a m/z 73 en el espectro de masas del ácido pentanoico.

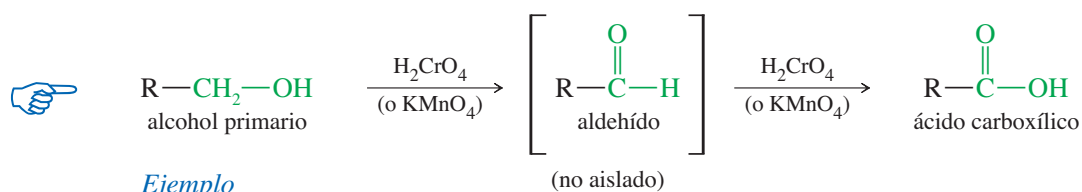
**PROBLEMA 20-10**

- ¿Por qué la mayoría de los ácidos grasos de cadena larga muestran un pico grande en el espectro de masas a m/z 60?
- Use ecuaciones para explicar los picos prominentes a m/z 74 y m/z 87 en el espectro de masas del ácido 2-metilpentanoico.
- ¿Por qué el espectro de masas del ácido 2-metilpentanoico no muestra un pico grande a m/z 60?

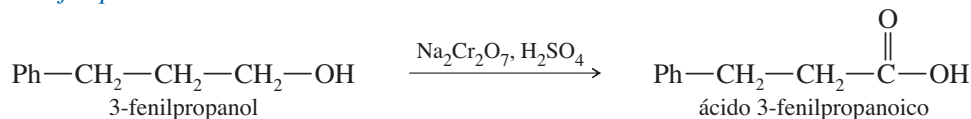
**20-8 20-8A** Repaso de las síntesis previas**Síntesis de ácidos
carboxílicos**

Ya hemos encontrado tres métodos para preparar ácidos carboxílicos: (1) oxidación de alcoholes y aldehídos, (2) ruptura oxidativa de alquenos y alquinos y (3) oxidación intensa de la cadena lateral de alquilbencenos.

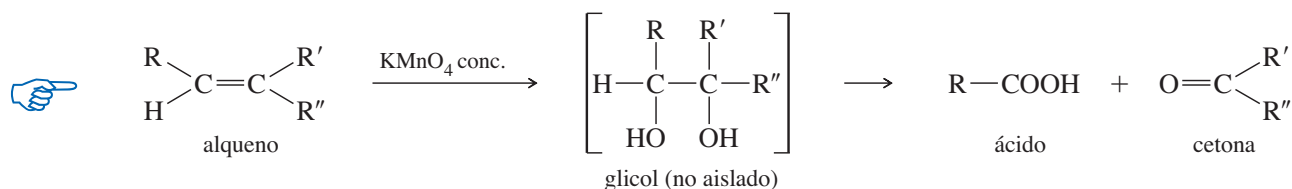
- Los alcoholes y aldehídos primarios se oxidan de manera común a ácidos por medio del ácido crómico (H_2CrO_4 , formado a partir de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y H_2SO_4). El permanganato de potasio se usa de manera ocasional, pero los rendimientos con frecuencia son más bajos (secciones 11-2B y 18-20).



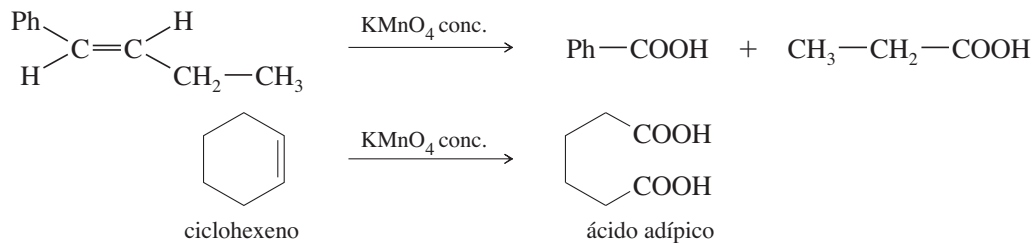
Ejemplo



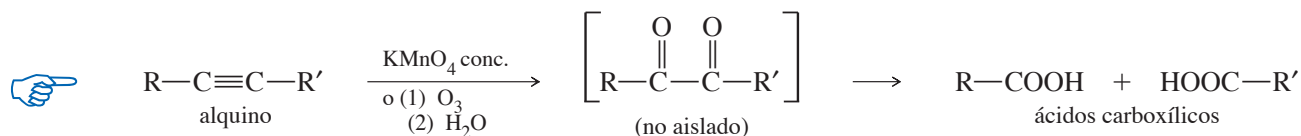
2. El permanganato de potasio diluido y frío reacciona con alquenos para producir glicoles. Las disoluciones de permanganato concentradas y calientes oxidan todavía más a los glicoles, rompiendo el enlace carbono-carbono central. Dependiendo de la sustitución del enlace doble original, pueden resultar cetonas o ácidos (sección 8-15A).



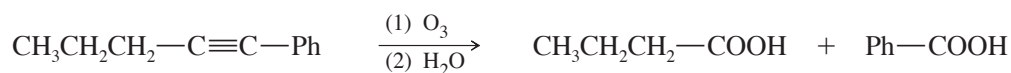
Ejemplos



Con alquinos, la ozonólisis o una oxidación con permanganato vigorosa, rompe el enlace triple para formar ácidos carboxílicos (sección 9-10).



Ejemplo

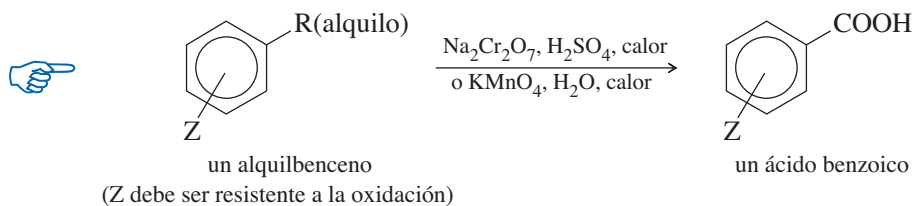


3. Las cadenas laterales de los alquilbencenos se oxidan a los derivados del ácido benzoico por el tratamiento con permanganato de potasio caliente o ácido crómico caliente. Debido a que esta oxidación requiere condiciones severas, sólo es útil para preparar derivados del ácido benzoico sin grupos funcionales oxidables. Los grupos funcionales

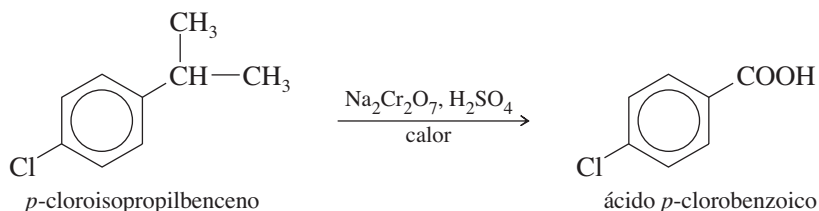


El vinagrillo (escorpión látigo) expela un aerosol defensivo que consta de 84 por ciento de ácido acético, 5 por ciento de ácido octanoico y 11 por ciento de agua. El ácido octanoico actúa como un agente humectante y dispersante.

resistentes a la oxidación como $-\text{Cl}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ y $-\text{COOH}$ pueden estar presentes (sección 17-14A).

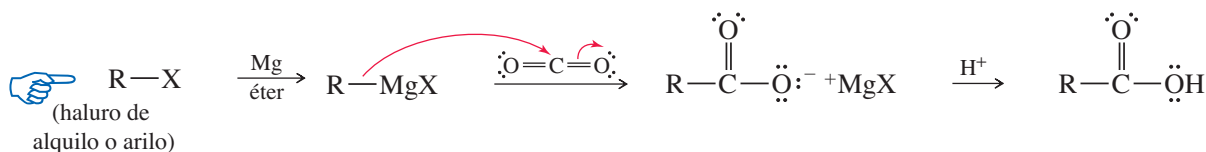


Ejemplo

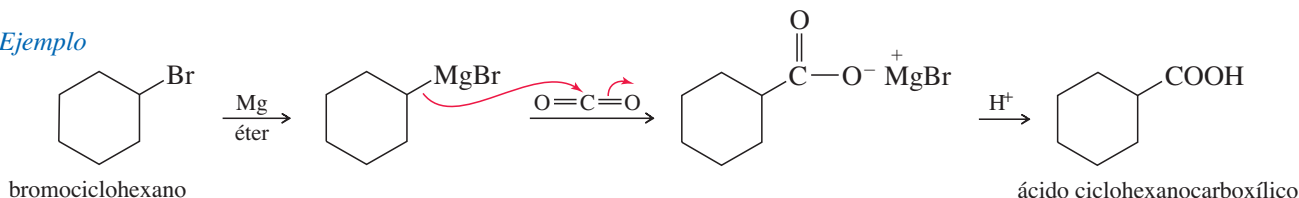


20-8B Carboxilación de los reactivos de Grignard

Hemos explicado cómo los reactivos de Grignard actúan como nucleófilos fuertes, adicionándose a los grupos carbonilo de las cetonas y aldehídos (sección 10-9). De igual forma, los reactivos de Grignard se adicionan al dióxido de carbono para formar sales de magnesio de ácidos carboxílicos. La adición de un ácido diluido protona estas sales de magnesio para formar ácidos carboxílicos. Este método es útil debido a que convierte un grupo funcional haluro a un grupo funcional ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional.

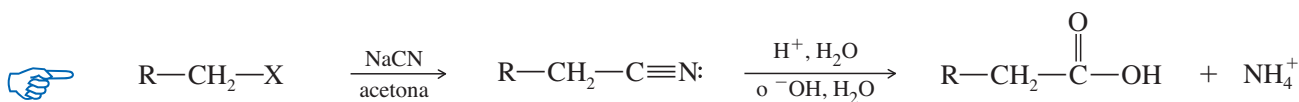


Ejemplo

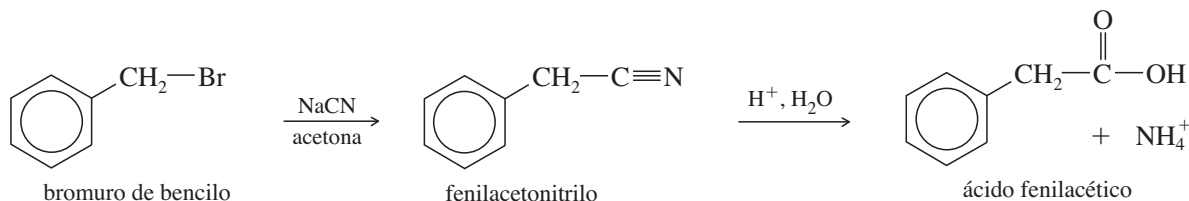


20-8C Formación e hidrólisis de nitrilos

Otra manera para convertir un haluro de alquilo (o tosilato) a un ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional es desplazar el haluro con cianuro de sodio. El producto es un nitrilo con un átomo de carbono adicional. La hidrólisis ácida o básica de los nitrilos produce un ácido carboxílico por un mecanismo explicado en el capítulo 21. Este método se limita a los haluros y tosilatos que son electrófilos $\text{S}_{\text{N}}2$ buenos: por lo general primarios y no impedidos.



Ejemplo



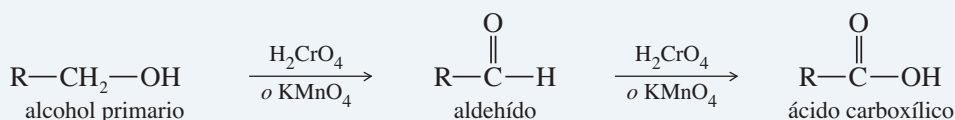
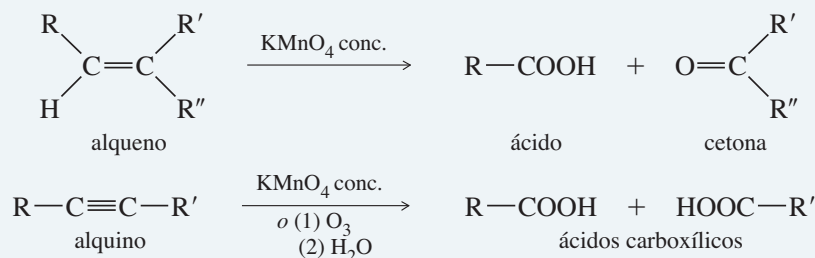
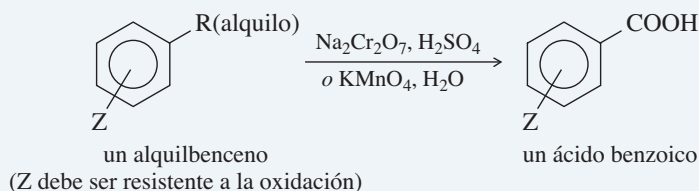
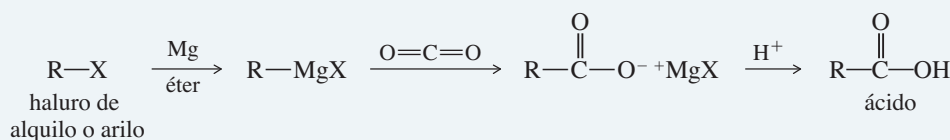
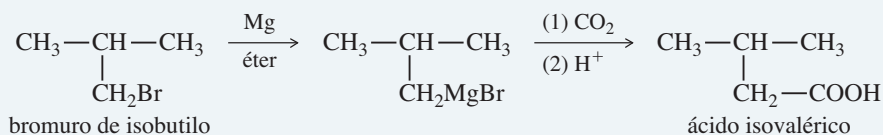
PROBLEMA 20-11

Muestre cómo sintetizaría los ácidos carboxílicos siguientes usando las materias primas indicadas.

- (a) oct-4-ino $\rightarrow$ ácido butanoico
- (b) *trans*-ciclodeceno $\rightarrow$ ácido decanodioico
- (c) bromuro de bencilo $\rightarrow$ ácido fenilacético
- (d) butan-2-ol $\rightarrow$ ácido 2-metilbutanoico
- (e) *p*-xileno $\rightarrow$ ácido tereftálico
- (f) yoduro de alilo $\rightarrow$ ácido but-3-enoico

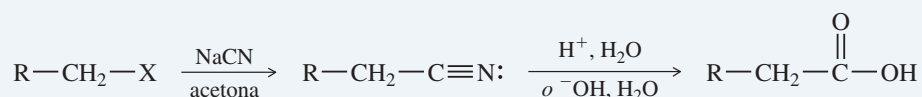
Consejo para resolver problemas

La oxidación de alcoholes no cambia el número de átomos de carbono. Las rupturas (o escisiones) oxidativas de los alquenos y alquinos disminuyen el número de átomos de carbono (excepto en los casos cíclicos). La carboxilación de los reactivos de Grignard y la formación e hidrólisis de nitrilos aumenta el número de átomos de carbono por uno.

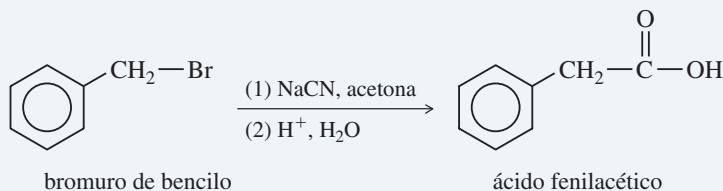
RESUMEN Síntesis de ácidos carboxílicos**1. Oxidación de alcoholes y aldehídos primarios** (secciones 11-2B y 18-20)**2. Ruptura oxidativa de alquenos y alquinos** (secciones 8-15A y 9-10)**3. Oxidación de alquilbencenos** (sección 17-14A)**4. Carboxilación de reactivos de Grignard** (sección 20-8B)*Ejemplo*

(Continúa)

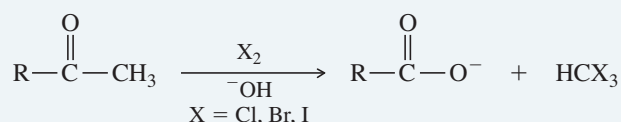
5. Formación e hidrólisis de nitrilos (sección 20-8C)



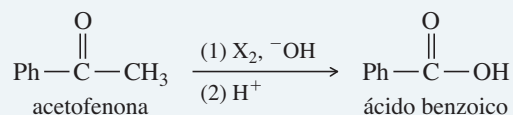
Ejemplos



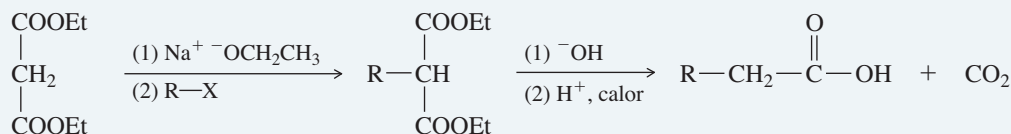
6. Reacción del haloformo (convierte metilcetonas a ácidos y yodoformo; capítulo 22)



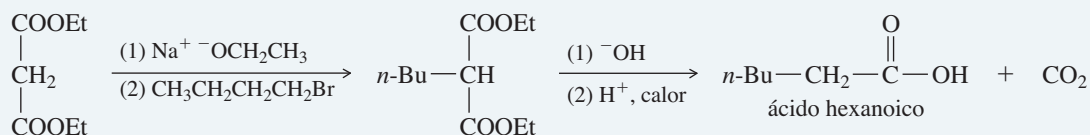
Ejemplo



7. Síntesis del éster malónico (preparación de ácidos acéticos sustituidos; capítulo 22)



Ejemplo



20-9

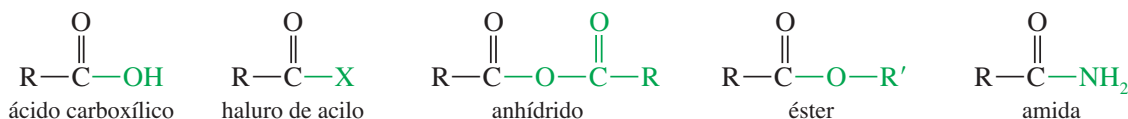
Tanto las cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos contienen el grupo carbonilo, aunque las reacciones de los ácidos son bastante diferentes de las de cetonas y aldehídos. Las cetonas y aldehídos reaccionan por medio de la adición nucleofílica al grupo carbonilo; sin embargo, los ácidos carboxílicos (y sus derivados) reaccionan por medio de **sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo**, donde un nucleófilo reemplaza a otro en el átomo de carbono del grupo acilo (C=O).

Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo



Reacciones de ácidos
carboxílicos y
derivados;
sustitución
nucleofílica sobre
el grupo acilo

Derivados de ácido



Los derivados de ácido difieren en la naturaleza del nucleófilo enlazado al carbono del grupo acilo: —OH en el ácido, —Cl en el cloruro de ácido, $\text{—OR}'$ en el éster, y —NH_2 (o una amina) en la amida. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo es el método más común de interconversión entre estos derivados. Veremos muchos ejemplos de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en este capítulo y en el capítulo 21 (“Derivados de ácidos carboxílicos”). Los mecanismos específicos dependen de los reactivos y condiciones, pero por lo general podemos agruparlos de acuerdo a si se llevan a cabo en condiciones ácidas o básicas.

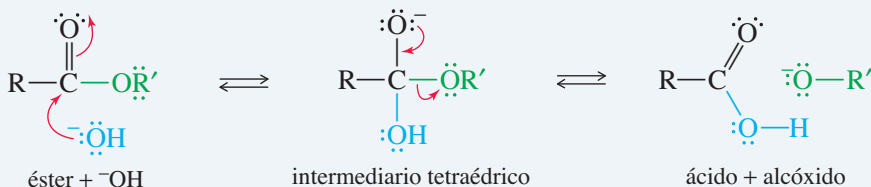
En condiciones básicas, se puede adicionar un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Este intermediario puede expulsar el grupo saliente. La hidrólisis catalizada por bases de un éster a la sal de carboxilato de un ácido es un ejemplo de este mecanismo (mecanismo 20-1). El ion hidróxido se adiciona al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. El intermediario tetraédrico se estabiliza a sí mismo expulsando un ion alcóxido. El ion alcóxido reacciona con rapidez con el ácido ($\text{p}K_{\text{a}} = 5$) para producir un alcohol ($\text{p}K_{\text{a}} = 16$) y un ion carboxilato.

MECANISMO 20-1

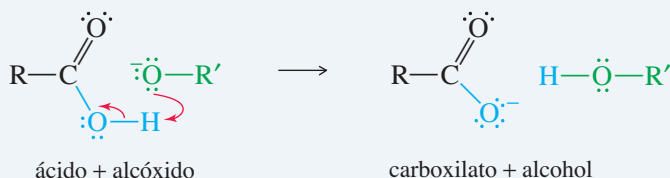
Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo en la hidrólisis básica de un éster

Paso 1: el ion hidróxido se adiciona al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico.

Paso 2: un ion alcóxido sale, regenerando el enlace doble C=O .



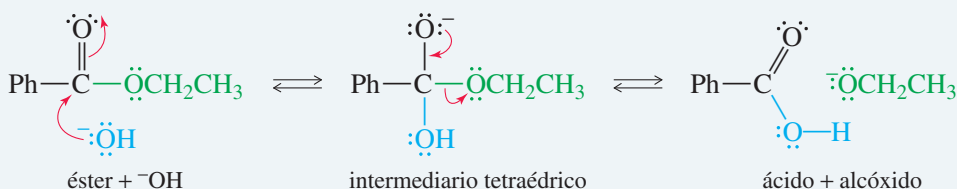
Paso 3: una transferencia de protón rápida exotérmica impulsa la reacción para completarse.



Ejemplo: hidrólisis básica del benzoato de etilo.

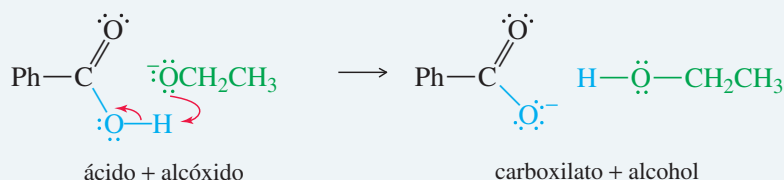
Paso 1: adición de hidróxido.

Paso 2: eliminación de alcóxido.



(Continúa)

Paso 3: transferencia de protón.

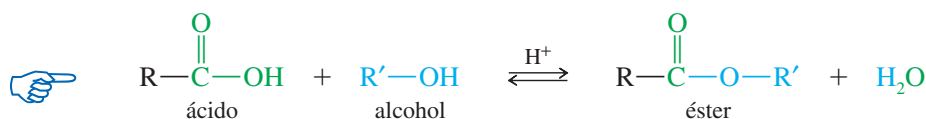


La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo también ocurre en ácido. En condiciones ácidas no existe un nucleófilo fuerte presente para atacar el grupo carbonilo. El grupo carbonilo debe protonarse, activándose de esta manera hacia la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El ataque por un nucleófilo débil produce un intermediario tetraédrico. En la mayoría de los casos, el grupo saliente se protona antes de salir, por lo que sale como una molécula neutra. Ahora explicaremos la esterificación de Fischer, un ejemplo muy útil de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido.

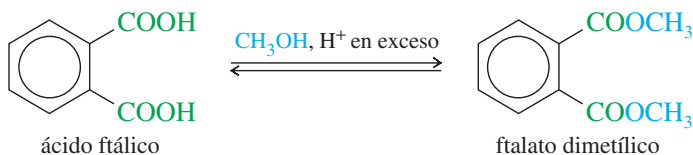
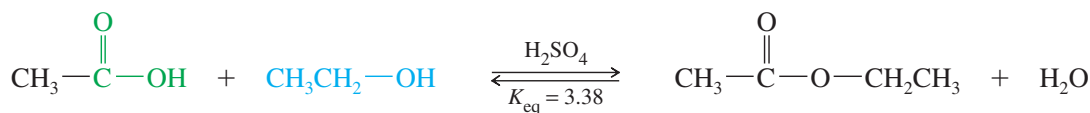
20-10

Condensación de ácidos con alcoholes: esterificación de Fischer

La **esterificación de Fischer** convierte de manera directa a los ácidos carboxílicos y a los alcoholes en ésteres por medio de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido. La reacción neta reemplaza al grupo —OH del ácido por el grupo —OR del alcohol.



Ejemplos



El mecanismo de la esterificación de Fischer (mecanismo clave 20-2) es una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido. El grupo carbonilo de un ácido carboxílico no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por un alcohol. El catalizador ácido protona el grupo carbonilo y lo activa hacia el ataque nucleofílico. El ataque por el alcohol, seguido por la pérdida de un protón, produce el hidrato de un éster.

La pérdida del agua del hidrato del éster ocurre por el mismo mecanismo que la pérdida de agua del hidrato de una cetona (sección 18-14). La protonación de cualquiera de los grupos hidroxilo permite que salga como agua, formando un catión estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón del segundo grupo hidroxilo forma el éster.

El mecanismo de la esterificación de Fischer podría parecer largo y complicado si trata de memorizarlo, pero podemos comprenderlo si lo dividimos en dos mecanismos más sencillos: (1) adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo y (2) deshidratación catalizada por ácido. Si comprende estos componentes mecanísticos, puede escribir el mecanismo de la esterificación de Fischer sin tener que memorizarlo.

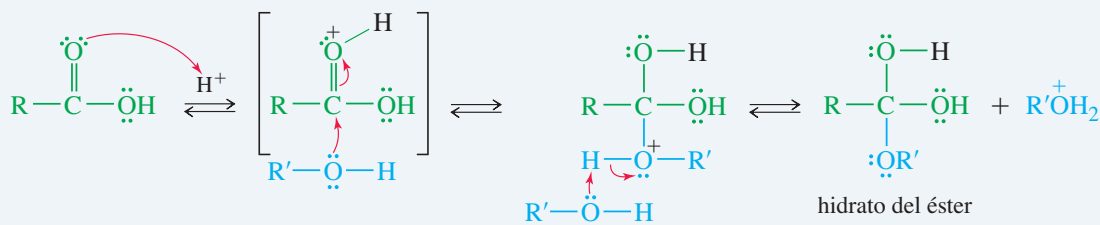
MECANISMO CLAVE 20-2 Esterificación de Fischer

Paso 1: adición catalizada por ácido del alcohol al grupo carbonilo.

La protonación activa al grupo carbonilo.

Adición de alcohol.

La desprotonación completa la reacción.

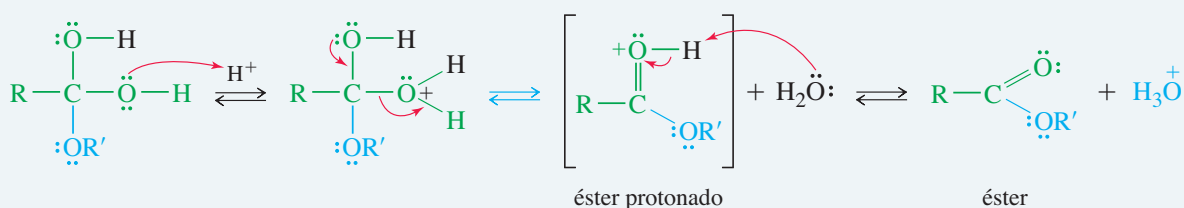


Paso 2: deshidratación catalizada por ácido.

La protonación prepara al grupo OH para salir.

El agua sale.

La desprotonación completa la reacción.



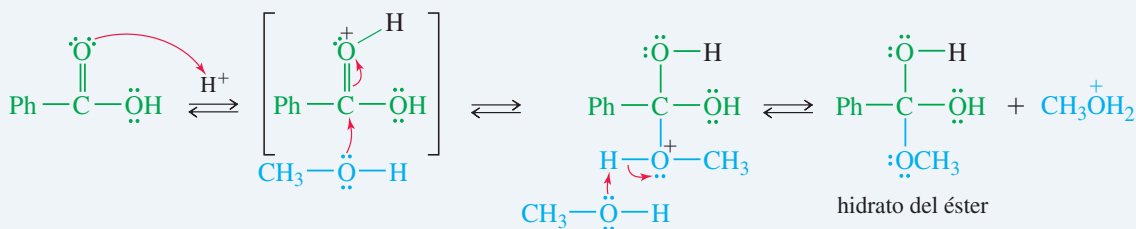
EJEMPLO: Formación catalizada por ácido del benzoato de metilo a partir del metanol y ácido benzoico.

Paso 1: adición catalizada por ácido del metanol al grupo carbonilo.

La protonación activa al grupo carbonilo.

Adición de metanol.

La desprotonación completa la reacción.

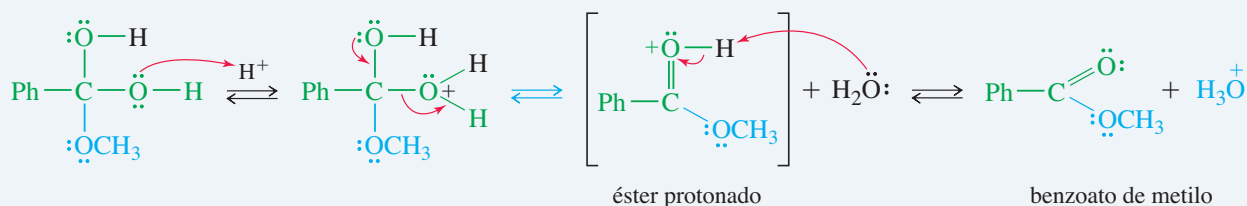


Paso 2: deshidratación catalizada por ácido.

La protonación prepara al grupo OH para salir.

El agua sale.

La desprotonación completa la reacción.



PREGUNTA: ¿Por qué no puede llevarse a cabo la esterificación de Fischer en una catálisis básica?

Consejo para resolver problemas

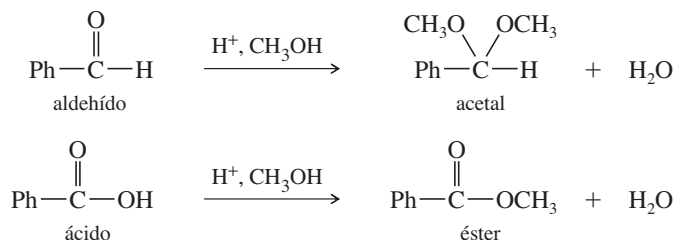
El mecanismo de la esterificación de Fischer es un ejemplo perfecto de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo catalizada por ácido, por lo que debería comprender bien este mecanismo.

PROBLEMA 20-12

- El mecanismo clave para la esterificación de Fischer omitió algunas formas de resonancia importantes de los intermediarios mostrados entre corchetes. Complete el mecanismo dibujando todas las formas de resonancia de estos dos intermediarios.
- Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del ácido acético con etanol para formar acetato de etilo.
- El *principio de la reversibilidad microscópica* establece que una reacción en un sentido y una reacción en sentido contrario que tienen lugar en las mismas condiciones (como en un equilibrio) deben seguir la misma trayectoria de reacción en detalle microscópico. La reacción inversa de la esterificación de Fischer es la hidrólisis catalizada por ácido de un éster. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del benzoato de etilo, $\text{PhCOOCH}_2\text{CH}_3$.

PROBLEMA 20-13

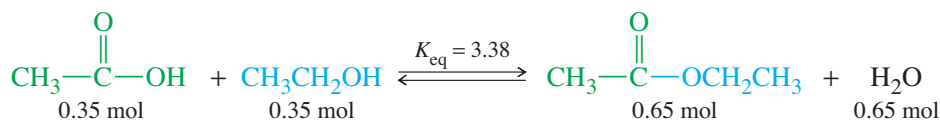
La mayor parte del mecanismo de la esterificación de Fischer es idéntico al mecanismo de la formación de acetales. La diferencia está en el paso final, donde un carbocatión pierde un protón para formar el éster. Escriba el mecanismo para las siguientes reacciones, con los pasos comparables justo arriba y abajo de cada una. Explique por qué el paso final de la esterificación (pérdida de protón) no puede ocurrir en la formación de acetales y muestre qué sucedería en su lugar.

**PROBLEMA 20-14**

Un ácido carboxílico tiene dos átomos de oxígeno, cada uno con dos pares de electrones no enlazados.

- Dibuje las formas de resonancia de un ácido carboxílico que se protona en el átomo de oxígeno del hidroxilo.
- Compare las formas de resonancia con aquellas dadas anteriormente para un ácido protonado en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo.
- Explique por qué el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de un ácido carboxílico es más básico que el oxígeno del hidroxilo.

La esterificación de Fischer es un equilibrio y las constantes de equilibrio comunes para la esterificación no son muy grandes. Por ejemplo, si 1 mol de ácido acético se mezcla con 1 mol de etanol, la mezcla de equilibrio contiene 0.65 mol tanto de acetato de etilo como de agua y 0.35 mol de ácido acético y etanol. La esterificación usando alcoholes secundarios y terciarios producen constantes de equilibrio aún más pequeñas.

Mezcla en equilibrio

La esterificación puede desplazarse a la derecha usando un exceso de uno de los reactivos o eliminando uno de los productos. Por ejemplo, en la formación de ésteres de etilo, con frecuencia se usa etanol en exceso para desplazar el equilibrio lo más que se pueda hacia el éster. De manera alterna, el agua puede eliminarse por destilación o adicionando un agente deshidratante como sulfato de magnesio o **tamices moleculares** (cristales de zeolita deshidratados que adsorben agua).

El desplazamiento de la esterificación de Fischer hacia un equilibrio favorable no es muy difícil, por lo que éste es un método común para la preparación de ésteres, tanto en el labora-

torio como en la industria. Los cloruros de ácido también reaccionan con alcoholes para formar ésteres (sección 20-15), pero los cloruros de ácido son más costosos y con más probabilidad estimulan reacciones secundarias como la deshidratación del alcohol.

PROBLEMA 20-15

Muestre cómo la esterificación de Fischer podría usarse para formar los siguientes ésteres. En cada caso, sugiera un método para desplazar la reacción hasta que se complete.

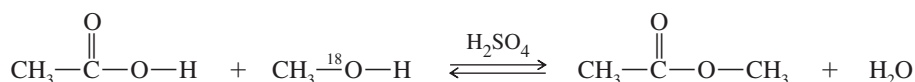
- (a) salicilato de metilo (b) formiato de metilo (pe 32 °C) (c) fenilacetato de etilo

Consejo para resolver problemas

En las reacciones en equilibrio, buscamos formas para usar un exceso de un reactivo o una forma para eliminar un producto a medida que éste se forma. ¿Es posible usar uno de los reactivos como disolvente? ¿Podemos destilar un producto o eliminar agua?

PROBLEMA 20-16

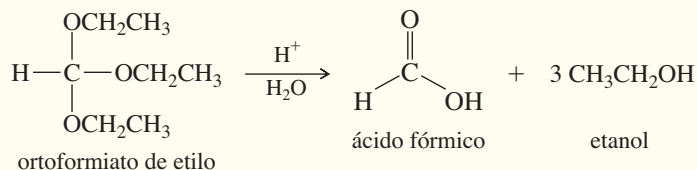
El mecanismo de la esterificación de Fischer fue controversial hasta 1938, cuando Irving Roberts y Harold Urey de la Columbia University usaron marcadores isotópicos para seguir el átomo de oxígeno del alcohol a través de la reacción. Se adicionó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a una mezcla de 1 mol de ácido acético y 1 mol de metanol especial conteniendo el isótopo de oxígeno pesado ^{18}O . Después de un periodo corto, el ácido se neutralizó para detener la reacción y se separaron los componentes de la mezcla.



- (a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
 (b) Siga al átomo de ^{18}O marcado a través de su mecanismo y muestre dónde lo encontrará en los productos.
 (c) El isótopo de ^{18}O no es radiactivo. Sugiera cómo podría determinar de manera experimental las cantidades de ^{18}O en los componentes separados de la mezcla.

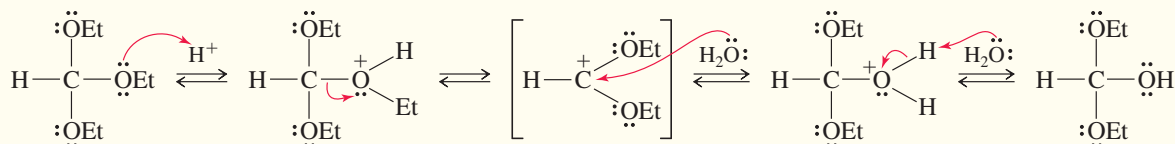
PROBLEMA RESUELTO 20-1

El ortoformiato de etilo se hidroliza con facilidad en ácido diluido para formar ácido fórmico y tres equivalentes de etanol. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del ortoformiato de etilo.

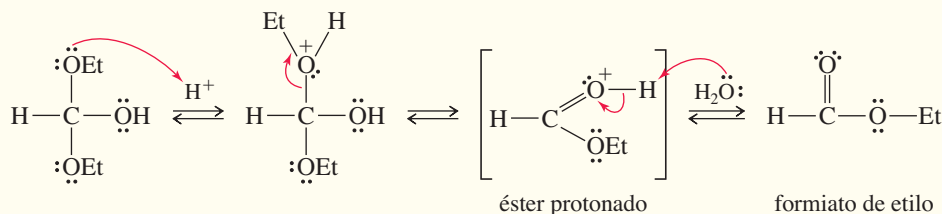


SOLUCIÓN

El ortoformiato de etilo parece un acetal con un grupo alcoxi extra, por lo que este mecanismo podría parecer la hidrólisis de un acetal (sección 18-18). Existen tres sitios básicos equivalentes: los tres átomos de oxígeno. La protonación de uno de estos sitios permite al etanol salir, formando un catión estabilizado por resonancia. El ataque por agua forma un intermediario que parece un hemiacetal con un grupo alcoxi extra



La protonación y pérdida de un segundo grupo etoxilo forma un intermediario que es sencillamente un éster protonado.



La hidrólisis del formiato de etilo sigue la trayectoria inversa de la esterificación de Fischer. Este paso del mecanismo se le deja como un ejercicio.

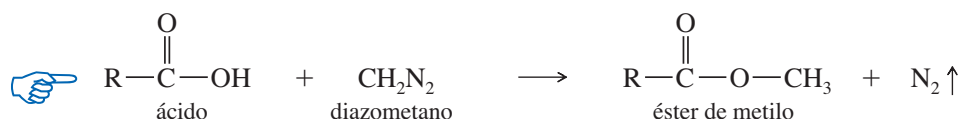
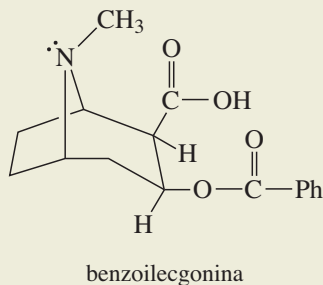
PROBLEMA 20-17

- (a) La solución dada para el problema resuelto 20-1 fue omitiendo algunas formas de resonancia importantes de los intermediarios mostrados entre corchetes. Complete este mecanismo dibujando todas las formas de resonancia de estos intermediarios. ¿Podrían sus formas de resonancia ayudar a explicar por qué esta reacción ocurre en condiciones muy moderadas (agua con trazas de ácido)?
- (b) Finalice la solución para el problema resuelto 20-1 proporcionando un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del formiato de etilo.

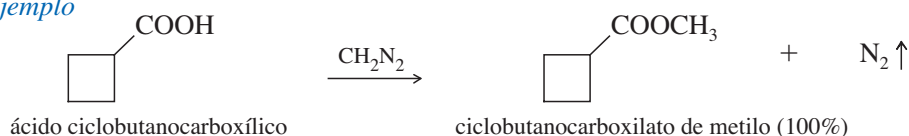
20-11

Esterificación usando diazometano

El diazometano con frecuencia se usa para esterificar compuestos polares o reactivos para el análisis de espectrometría de masas (EM). Por ejemplo, una prueba de orina para la cocaína podría involucrar el tratamiento de la muestra con diazometano para convertir la benzoilecgonina, el principal metabolito urinario de la cocaína, a su éster de metilo volátil para el análisis de EM.



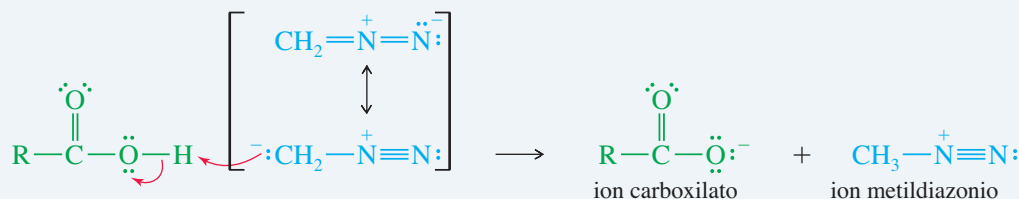
Ejemplo



El diazometano es un gas amarillo explosivo y tóxico, que se disuelve en éter y es bastante seguro de usar en las disoluciones de éter. La reacción del diazometano con ácidos carboxílicos probablemente involucre la transferencia del protón ácido formando una sal de metildiazonio. Esta sal de diazonio es un excelente agente metilante, con nitrógeno gas como un grupo saliente.

MECANISMO 20-3 Esterificación mediante diazometano

Paso 1: transferencia de protón, formando un ion carboxilato y un ion metildiazonio.



Paso 2: ataque nucleofílico sobre el grupo metilo desplazando el nitrógeno.



Debido a que el diazometano es peligroso en cantidades grandes, raramente se usa en la industria o en reacciones a gran escala en el laboratorio. Sin embargo, los rendimientos de los ésteres de metilo son excelentes, por lo que el diazometano se usa con frecuencia para esterificaciones a escala pequeña de ácidos carboxílicos valiosos y delicados.

$$\begin{array}{c}
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{--AlH}_2 \\
 \uparrow \\
 \text{R--C--H} \\
 \downarrow \\
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}^- \text{Li}^+
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R--C--H} \\
 \parallel \\
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}^- \\
 \text{aldehído}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{H--Al}^-\text{H} \\
 | \\
 \text{H} \quad \text{Li}^+
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{R--C--H} \\
 | \\
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}^- \text{Li}^+ \\
 \text{alcóxido de litio}
 \end{array}
 + \text{AlH}_3$$
$$\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}^- \text{Li}^+ + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}_2-\text{OH} + \text{LiOH}$$
$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH} \xrightarrow[\text{(o } \text{B}_2\text{H}_6)]{\text{BH}_3 \cdot \text{THF}} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{OH} \quad (80\%)$$

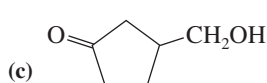
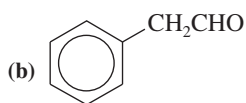
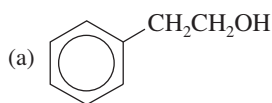


$$\begin{array}{c}
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:} \\
 \parallel \\
 \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \\
 \text{cloruro} \\
 \text{de ácido}
 \end{array}
 + \text{LiAl(O-R)}_3\text{H}
 \rightleftharpoons
 \begin{array}{c}
 \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}^- + \text{Li} \\
 \parallel \\
 \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}
 + \text{Al(O-R)}_3
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 \text{R}-\text{C}-\text{H} \\
 \text{aldehído}
 \end{array}
 + \text{LiCl}$$

$$\begin{array}{ccccc} \text{CH}_3-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OH} & \xrightarrow{\text{SOCl}_2} & \text{CH}_3-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Cl} & \xrightarrow{\text{LiAl[OC(CH}_3)_3]_3\text{H}} & \text{CH}_3-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H} \\ | & & | & & | \\ \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\ \text{ácido isobutírico} & & \text{cloruro de isobutirilo} & & \text{isobutiraldehído} \end{array}$$

PROBLEMA 20-19

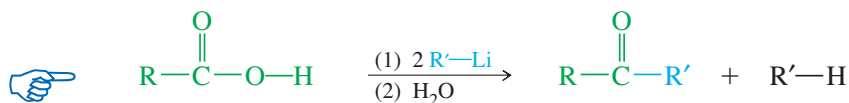
Muestre cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de los ácidos carboxílicos o derivados de ácido apropiados.



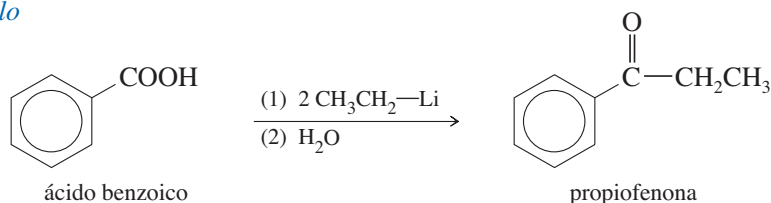
Los ácidos carboxílicos reaccionan con dos equivalentes de un reactivo de organolitio para formar cetonas. Esta reacción se explicó en la sección 18-9.

20-14

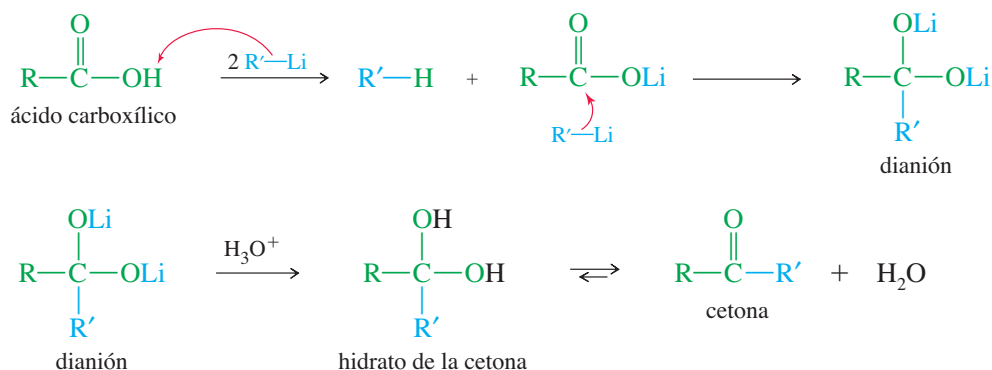
Alquilación de ácidos carboxílicos para formar cetonas



Ejemplo



El primer equivalente del reactivo de organolitio tan sólo desprotona el ácido. El segundo equivalente se adiciona al grupo carbonilo para formar un dianión estable. La hidrólisis del dianión (por adición de agua) produce el hidrato de una cetona. Debido a que la cetona se forma en un paso de hidrólisis separada (en vez de en la presencia del reactivo de organolitio), no se observa sobrealquilación.

**PROBLEMA 20-20**

Proponga un mecanismo para la conversión del dianión a la cetona en condiciones ácidas moderadas.

PROBLEMA 20-21

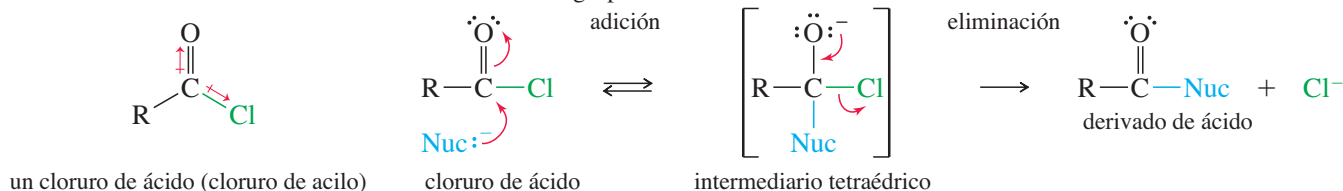
Muestre cómo podrían sintetizarse las siguientes cetonas a partir de los ácidos indicados, usando cualquier reactivo necesario.

- (a) propiofenona a partir de ácido propiónico (dos maneras, usando la alquilación del ácido y usando la acilación de Friedel-Crafts)
 (b) ciclohexilmetilcetona a partir de ácido ciclohexanocarboxílico

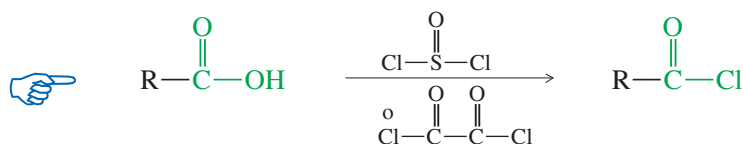
Síntesis y usos de cloruros de ácido

20-15

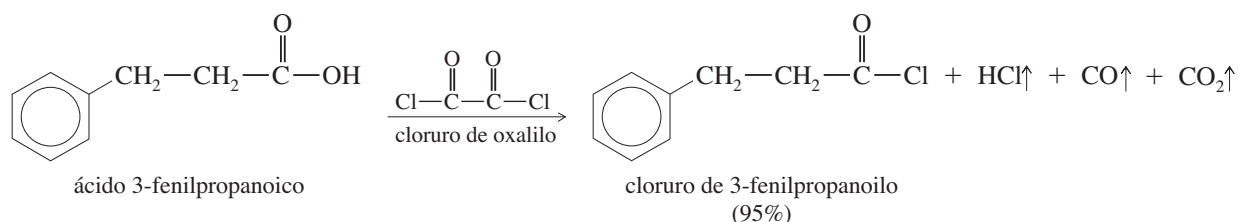
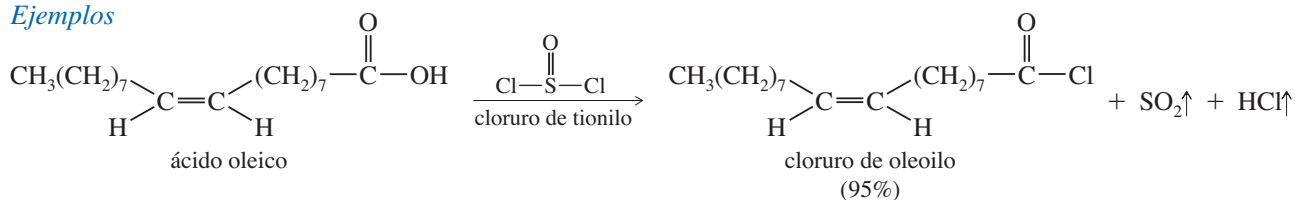
Los iones haluro son excelentes grupos salientes para la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Por tanto, los haluros de acilo son intermediarios útiles para la preparación de derivados de ácido. En particular, los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se preparan con facilidad y se usan como una forma activada de un ácido carboxílico. El oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de cloro atraen la densidad electrónica del átomo de carbono del grupo acilo, haciéndolo fuertemente electrofílico. Los cloruros de ácido reaccionan con una amplia variedad de nucleófilos, por lo general a través del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo.



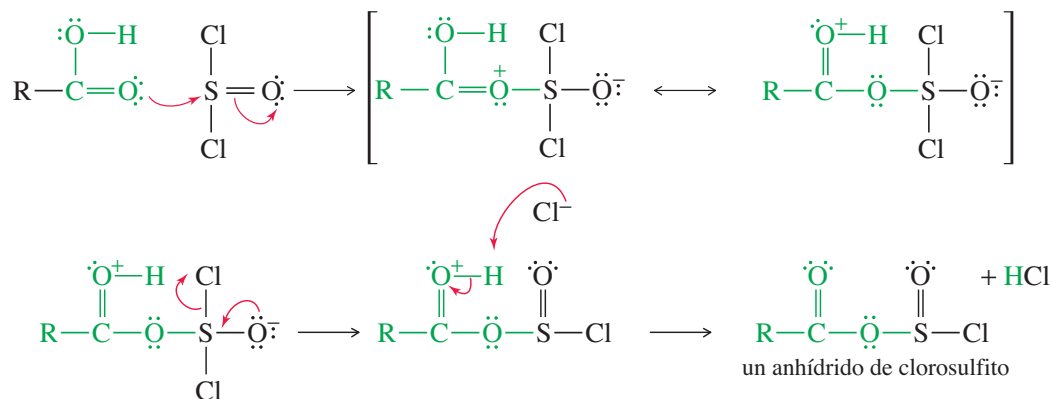
Los mejores reactivos para convertir ácidos carboxílicos a cloruros de ácido son el cloruro de tionilo (SOCl_2) y el cloruro de oxalilo (COCl_2) debido a que forman subproductos gaseosos que no contaminan el producto. El cloruro de oxalilo es demasiado fácil de usar debido a que ebulle a 62°C y cualquier exceso se evapora con facilidad de la mezcla de la reacción.



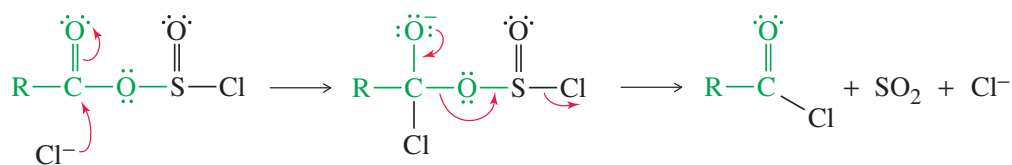
Ejemplos



El mecanismo de estas reacciones comienza como la reacción de un alcohol con cloruro de tionilo. Cualquier átomo de oxígeno del ácido puede atacar al azufre, reemplazando el cloruro por medio de un mecanismo que parece similar a la versión del azufre de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El producto es un anhídrido de clorosulfito reactivo interesante.



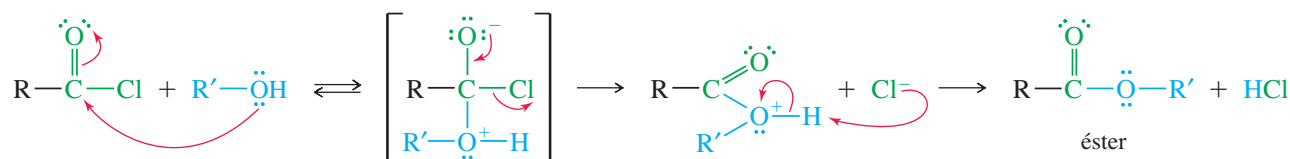
Este anhídrido reactivo experimenta una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por medio del ion cloruro para formar el cloruro de ácido.



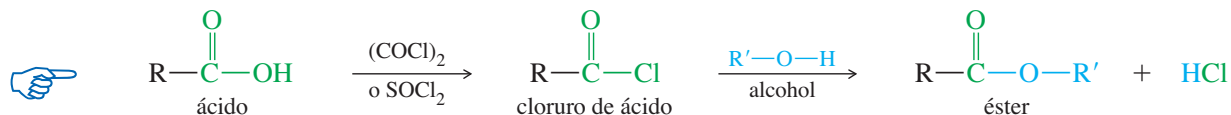
*PROBLEMA 20-22

Proponga un mecanismo para la reacción de ácido benzoico con cloruro de oxalilo. Este mecanismo comienza como la reacción del cloruro de tionilo para formar un anhídrido mixto reactivo. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por medio del ion cloruro produce un intermediario tetraédrico que elimina un grupo saliente, el cual se fragmenta en dióxido de carbono, monóxido de carbono y ion cloruro.

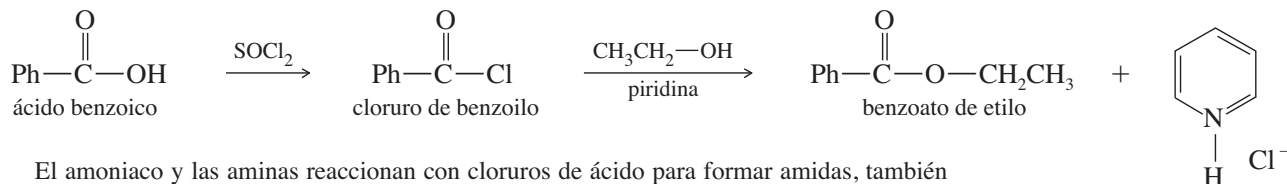
Los cloruros de ácido reaccionan con alcoholes para formar ésteres a través de una sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo, por medio del mecanismo de adición-eliminación explicado en la página anterior. El ataque mediante el alcohol al grupo carbonilo electrofílico produce un intermediario tetraédrico. La pérdida del cloruro y la desprotonación forma el éster.



Esta reacción proporciona un método eficiente de dos pasos para convertir un ácido carboxílico a un éster. El ácido se convierte al cloruro de ácido, el cual reacciona con un alcohol para formar el éster. Con frecuencia se adiciona piridina u otras bases para neutralizar el HCl generado. De otra manera, los alcoholes (especialmente los alcoholes terciarios) se podrían deshidratar en condiciones muy ácidas.



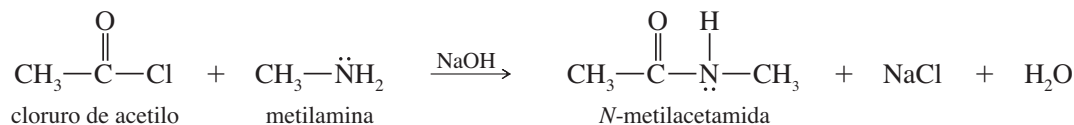
Ejemplo



El amoníaco y las aminas reaccionan con cloruros de ácido para formar amidas, también a través del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. Un ácido carboxílico se convierte de manera eficiente a una amida formando el cloruro de ácido, el cual reacciona con una amina para formar una amida. Con frecuencia se adiciona una base como piridina o NaOH para evitar que el HCl protone la amina.



Ejemplo

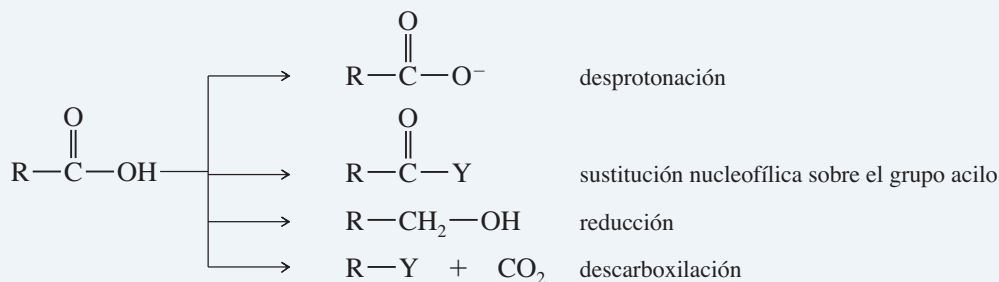
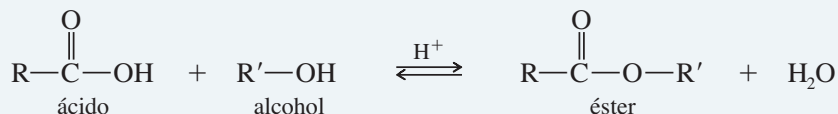
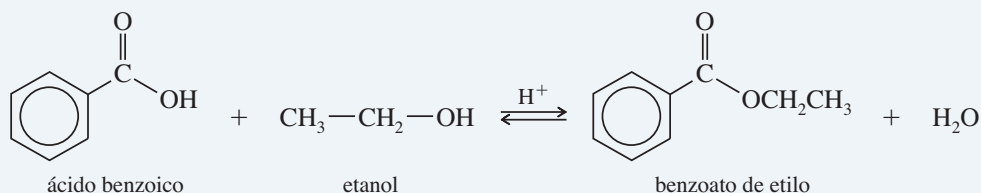


PROBLEMA 20-23

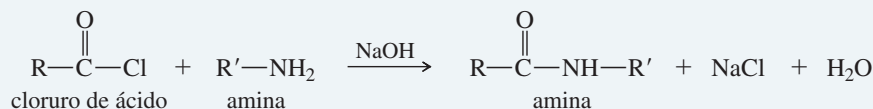
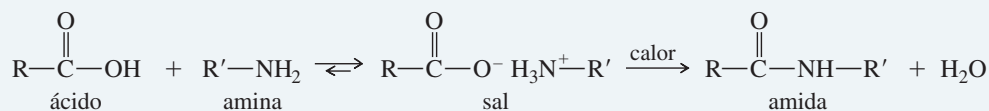
Proponga un mecanismo para las sustituciones nucleofílicas sobre el grupo acilo para formar benzoato de etilo y *N*-metilacetamida como se muestra en la página anterior.

PROBLEMA 20-24

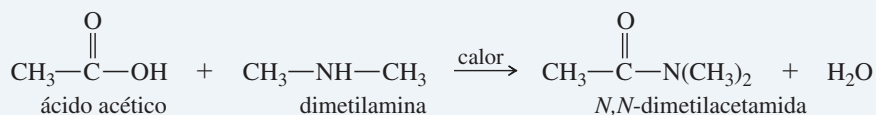
Muestre cómo utilizaría un cloruro de ácido como intermediario para sintetizar
 (a) *N*-fenilbenzamida (PhCONHPh) a partir de ácido benzoico y anilina.
 (b) propionato de fenilo (CH₃CH₂COOPh) a partir de ácido propiónico y fenol.

RESUMEN Reacciones de ácidos carboxílicos*Tipos generales de reacciones***1. Formación de sales** (sección 20-5)*Ejemplo***2. Conversión a ésteres** (secciones 20-10, 20-11 y 20-15)
esterificación de Fischer:*Ejemplo*

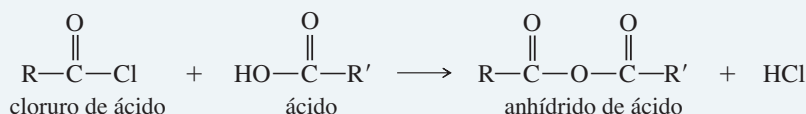
3. Conversión a amidas (secciones 20-12 y 20-15)



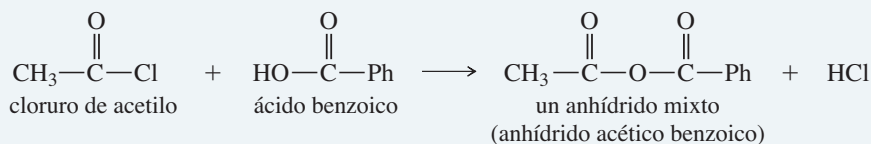
Ejemplo



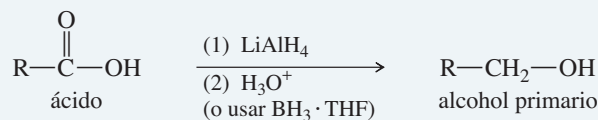
4. Conversión a anhídridos (sección 21-5)



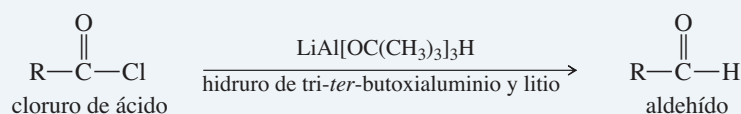
Ejemplo



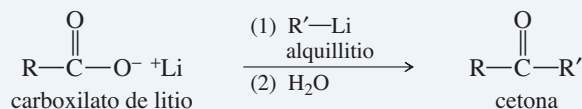
5. Reducción a alcoholes primarios (secciones 10-11 y 20-13)



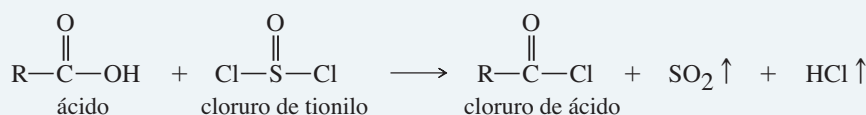
6. Reducción a aldehídos (secciones 18-11 y 20-13)



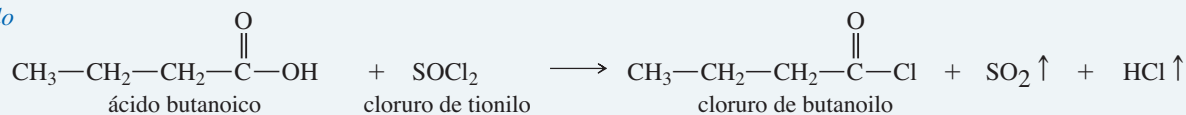
7. Alquilación para formar cetonas (secciones 18-9 y 20-14)



8. Conversión a cloruros de ácido (sección 20-15)

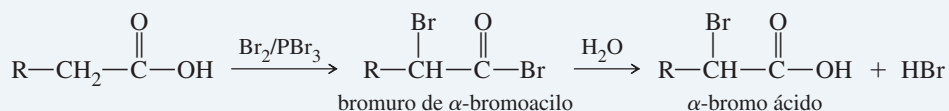


Ejemplo



(Continúa)

9. Halogenación de cadenas laterales (reacción de Hell-Volhard-Zelinsky; sección 22-4)



20 Glosario

ácido carboxílico Cualquier compuesto que contiene el *grupo carboxilo*, —COOH. (p. 937)

Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxilo.

Un **ácido aromático** tiene un grupo arilo enlazado al grupo carboxilo.

Un **ácido dicarboxílico** (un diácido) tiene dos grupos carboxilo. (p. 939)

ácido graso Ácido carboxílico de cadena lineal larga. Algunos ácidos grasos están saturados y otros están insaturados. (pp. 937, 949)

ácidos ftálicos Ácidos bencenodicarboxílicos. El *ácido ftálico* es en sí mismo el isómero *orto*. El isómero *meta* es el *ácido isoftálico* y el isómero *para* es el *ácido tereftálico*. (p. 940)

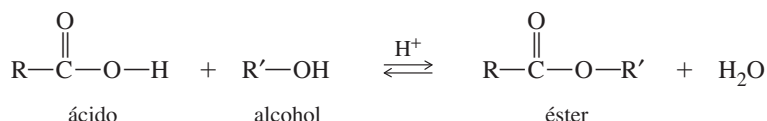
anhídrido (anhídrido de ácido) Compuesto de dos moléculas de ácido, con pérdida de agua. La adición de agua a un anhídrido regenera el ácido. Un *anhídrido* mixto proviene de dos ácidos distintos. (p. 959)



carboxilación Reacción en la que se forma un compuesto (por lo regular un ácido carboxílico) por medio de la adición de CO₂ a un intermediario. La adición de CO₂ a un reactivo de Grignard es un ejemplo de una carboxilación. (p. 956)

cloruro de ácido (cloruro de acilo) Derivado de ácido activado en el que el grupo hidroxilo del ácido es reemplazado por un átomo de cloro. (p. 968)

esterificación de Fischer Reacción catalizada por ácido de un ácido carboxílico con un alcohol para formar un éster. (p. 960)

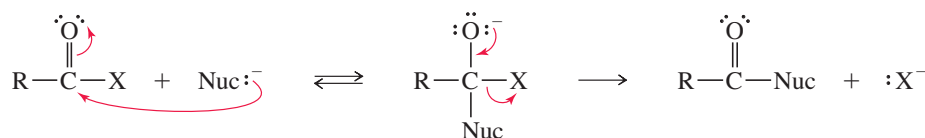


grupo carboxilo Grupo funcional —COOH de un ácido carboxílico. (p. 937)

ion carboxilato Anión que resulta de la desprotonación de un ácido carboxílico. (p. 937)

sal de un ácido carboxílico Compuesto iónico que contiene el anión desprotonado de un ácido carboxílico, llamado *ion carboxilato*: R—COO[−]. Una sal de ácido se forma por medio de la reacción de un ácido con una base. (p. 946)

sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo Reacción en la que un nucleófilo sustituye un grupo saliente en un átomo de carbono del grupo carbonilo. La sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo por lo regular se lleva a cabo a través del siguiente mecanismo de adición-eliminación. (p. 958)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo.

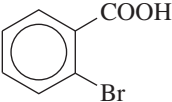
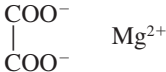
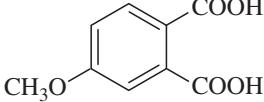
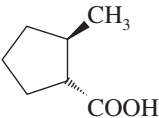
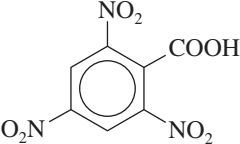
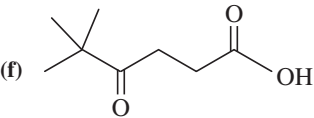
tamices moleculares Cristales de zeolita deshidratados con tamaños de poro bien definidos para admitir moléculas más pequeñas que los poros. Con frecuencia se usan para adsorber agua de disolventes o reacciones. (p. 962)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 20

1. Nombrar ácidos carboxílicos y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Mostrar cómo varía la acidez de los ácidos con su sustitución.
3. Contrastar las propiedades físicas de los ácidos carboxílicos y sus sales.
4. Interpretar los espectros IR, UV, de RMN y de masas de los ácidos carboxílicos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
5. Mostrar cómo sintetizar ácidos carboxílicos a partir de la oxidación de alcoholes y aldehídos, la carboxilación de reactivos de Grignard, la hidrólisis de nitrilos y la oxidación de alquilbenzenos.
6. Mostrar cómo se convierten los ácidos a ésteres y amidas utilizando cloruros de ácido como intermediarios. Proponer un mecanismo para estas sustituciones nucleofílicas sobre el grupo acilo.
7. Dar el mecanismo de la esterificación de Fischer y mostrar cómo el equilibrio puede conducir hacia los productos o hacia los reactivos.
8. Predecir los productos de las reacciones de ácidos carboxílicos con los siguientes reactivos y proporcionar mecanismos donde sea apropiado:

(a) diazometano	(b) aminas, seguido por calentamiento
(c) hidruro de litio aluminio	(d) reactivos de alquil litio en exceso

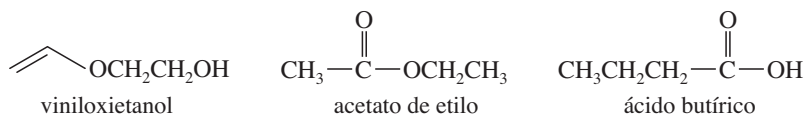
Problemas de estudio

- 20-25** Defina cada término y dé un ejemplo.
- | | | |
|---------------------------------|---|--|
| (a) ácido carboxílico | (b) ion carboxilato | (c) carboxilación de un reactivo de Grignard |
| (d) amida | (e) éster | (f) esterificación de Fischer |
| (g) ácido graso | (h) sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo | (i) ácido dicarboxílico |
| (j) sal de un ácido carboxílico | (k) cloruro de ácido | (l) grupo carboxilo |
- 20-26** Proporcione los nombres de la IUPAC y los nombres comunes para los siguientes compuestos.
- | | | |
|--|--|---|
| (a) $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ | (b) PhCO_2K | (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHBrCOOH}$ |
| (d) $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ | (e) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COONa}$ | (f) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ |
- (g) 
- (h) 
- (i) 
- 20-27** Proporcione los nombres de la IUPAC de los siguientes compuestos.
- | | | |
|--|--|---|
| (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCOOH}$ | (b) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHBrCOOH}$ | (c) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOOH}$ |
|--|--|---|
- (d) 
- (e) 
- (f) 
- 20-28** Dibuje las estructuras de los siguientes compuestos.
- | | | |
|---|--|--------------------------|
| (a) ácido etanoico | (b) ácido tereftálico | (c) formiato de magnesio |
| (d) ácido malónico | (e) ácido dicloroacético | (f) ácido salicílico |
| (g) undecanoato de zinc (polvo para el pie de atleta) | (h) benzoato de sodio (conservador de alimentos) | |
| (i) fluoroacetato de sodio (compuesto 1080, un veneno para coyotes controversial) | | |
- 20-29** Clasifique cada grupo de compuestos en orden creciente de basicidad.
- | | |
|--|---|
| (a) CH_3COO^- , $\text{ClCH}_2\text{COO}^-$ y PhO^- | (b) acetiluro de sodio, amido de sodio y acetato de sodio |
| (c) benzoato de sodio, etóxido de sodio y fenóxido de sodio | (d) piridina, etóxido de sodio y acetato de sodio |

20-30 Prediga los productos (si los hay) de las siguientes reacciones ácido-base.

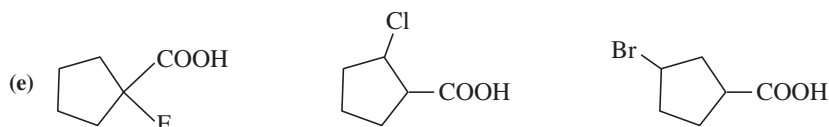
- (a) ácido acético + amoníaco (b) ácido ftálico + NaOH en exceso
(c) ácido *p*-toluico + trifluoroacetato de potasio (d) ácido α -bromopropiónico + propionato de sodio
(e) ácido benzoico + fenóxido de sodio

20-31 Clasifique los siguientes isómeros en orden creciente del punto de ebullición y explique las razones para el orden de su clasificación.

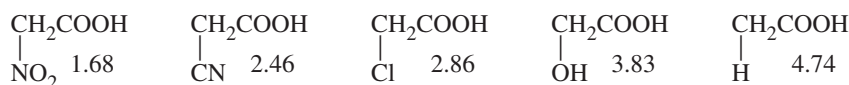


20-32 Clasifique cada grupo de compuestos en orden creciente de acidez.

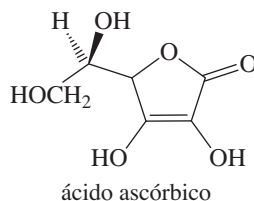
- (a) fenol, etanol, ácido acético
(b) ácido *p*-toluensulfónico, ácido acético, ácido cloroacético
(c) ácido benzoico, ácido *o*-nitrobenzoico, ácido *m*-nitrobenzoico
(d) ácido butírico, ácido α -bromobutírico, ácido β -bromobutírico



20-33 ¿Cuáles de los siguientes valores de pK_a le indica las habilidades de atractores de densidad electrónica de los grupos nitro, ciano, cloro e hidroxilo?

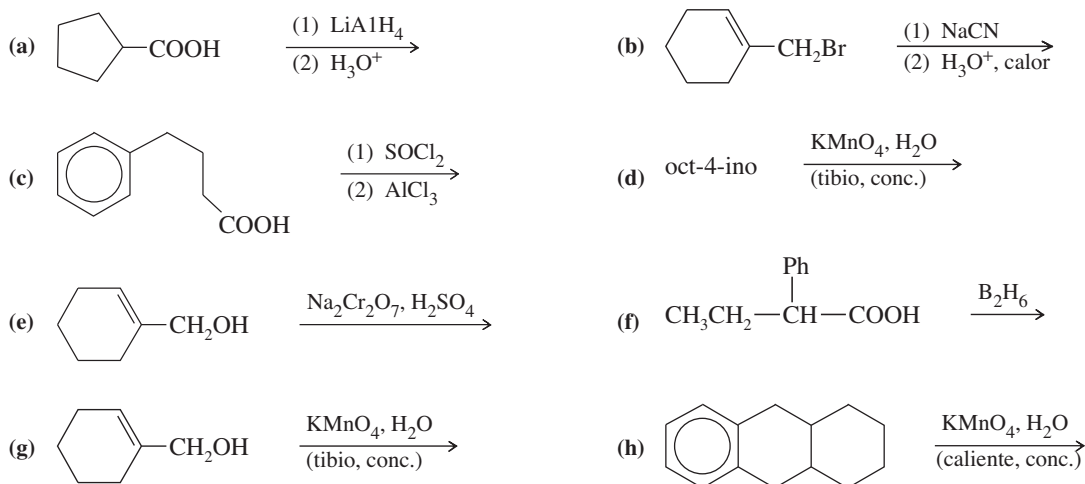


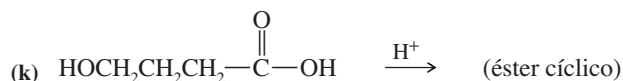
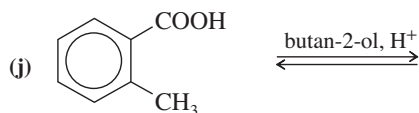
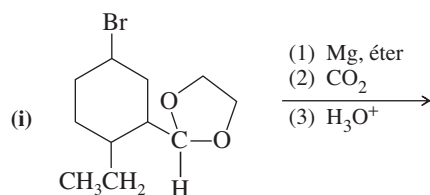
20-34 Dada la estructura del ácido ascórbico (vitamina C):



- (a) ¿El ácido ascórbico es un ácido carboxílico?
(b) Compare la intensidad ácida del ácido ascórbico ($pK_a = 4.71$) con la del ácido acético.
(c) Prediga cuál protón en el ácido ascórbico es el más ácido.
(d) Dibuje la forma del ácido ascórbico que está presente en el cuerpo (disolución acuosa, pH = 7.4).

20-35 Prediga los productos, si los hay, de las siguientes reacciones.





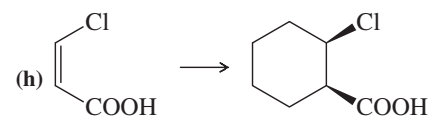
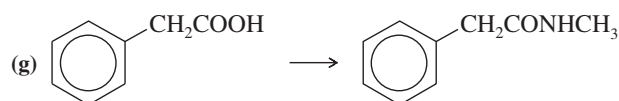
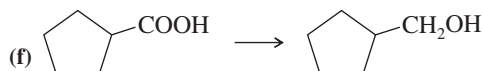
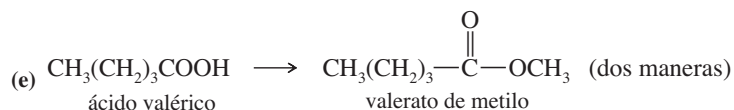
20-36 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis de manera eficiente (puede utilizar cualquier reactivo necesario).

(a) *trans*-1-bromobut-2-eno $\rightarrow$ ácido *trans*-pent-3-enoico (dos maneras)

(b) hex-3-eno $\rightarrow$ ácido propanoico

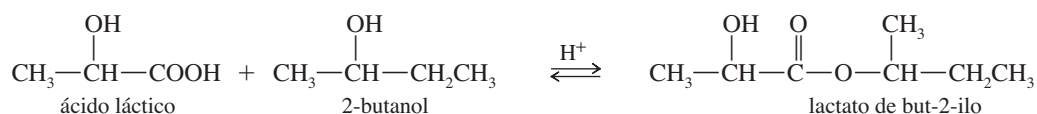
(c) but-2-enal $\rightarrow$ ácido but-2-enoico

(d) ácido hexanoico $\rightarrow$ hexanal



20-37 Muestre cómo realizaría las extracciones con un embudo de separación para separar una mezcla de los siguientes compuestos: ácido benzoico, fenol, alcohol bencílico y anilina.

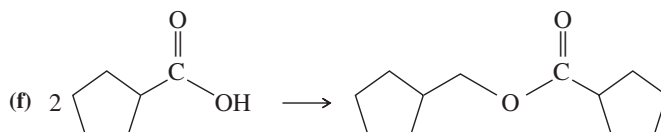
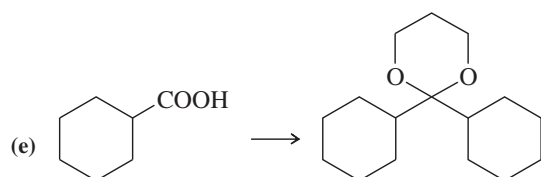
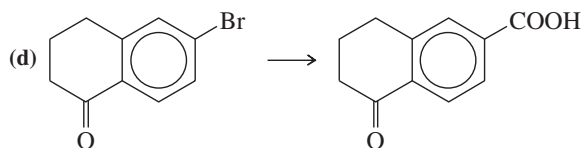
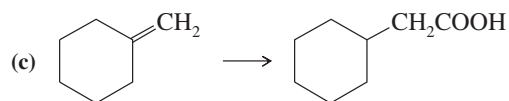
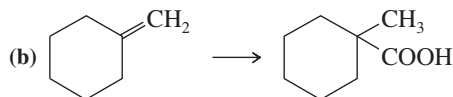
20-38 Cuando el ácido (*S*)-láctico es esterificado por el butan-2-ol racémico, el producto es el lactato de but-2-ilo, con la siguiente estructura;



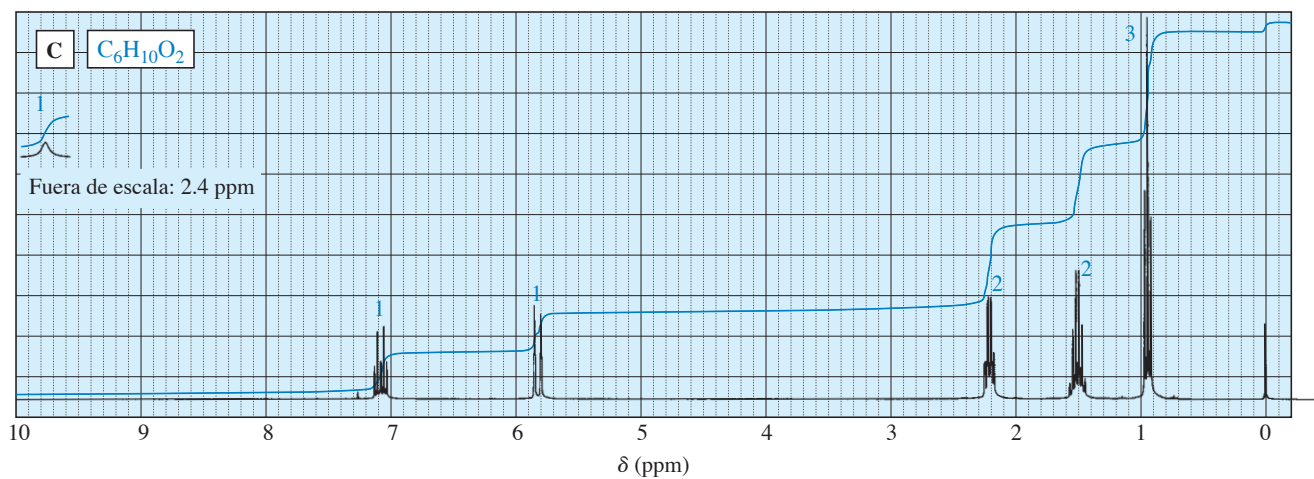
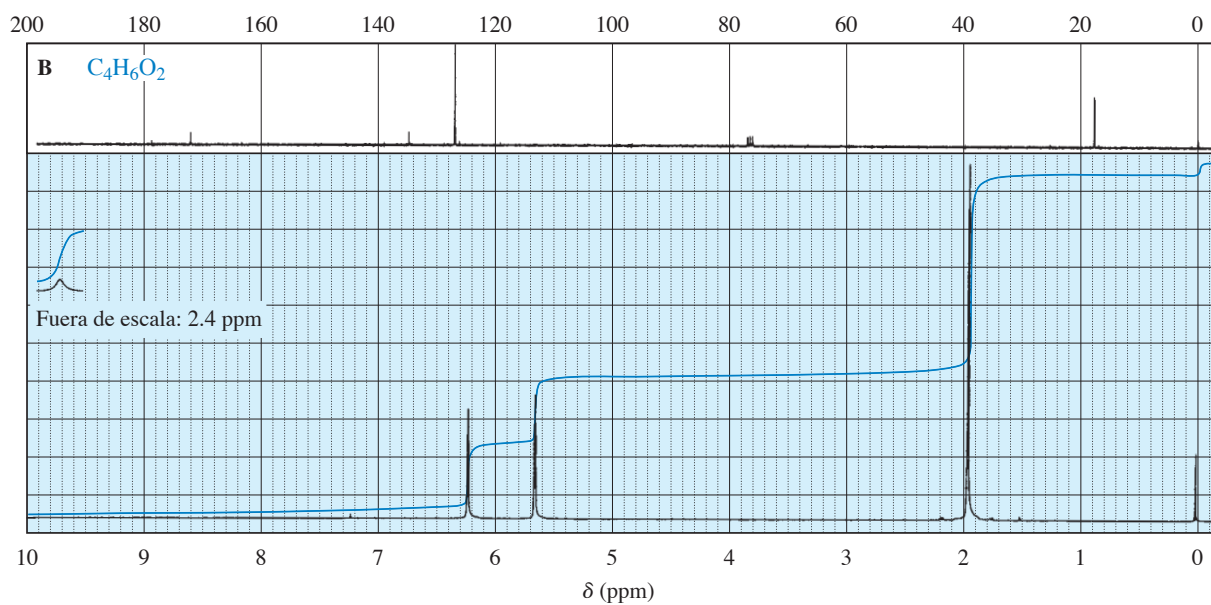
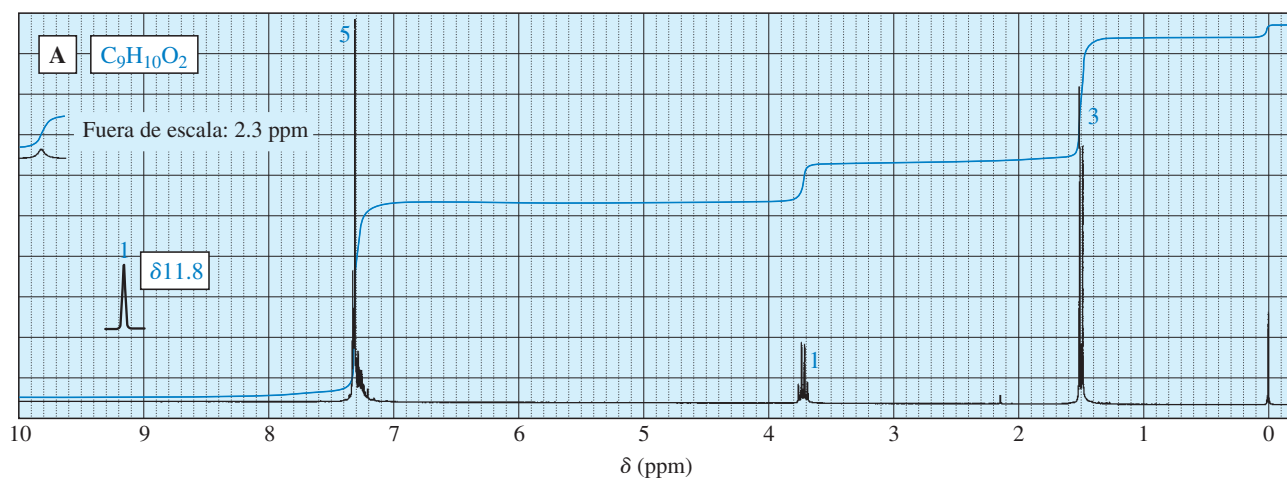
(a) Dibuje las estructuras tridimensionales de los dos estereoisómeros formados, especificando la configuración en cada átomo de carbono asimétrico. (El uso de modelos puede resultarle útil).

(b) Determine la relación entre los dos estereoisómeros que ha dibujado.

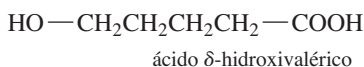
20-39 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis multipasos. Puede usar cualquier reactivo y disolvente adicionales necesarios.



20-40 Los siguientes espectros de RMN corresponden a los compuestos de fórmulas (A) $C_9H_{10}O_2$, (B) $C_4H_6O_2$ y (C) $C_6H_{10}O_2$, respectivamente. Proponga estructuras y muestre cómo son consistentes con las absorciones observadas.

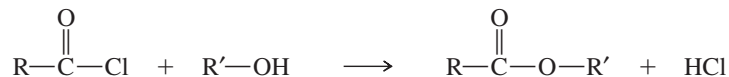


- 20-41** En la presencia de trazas de ácido, el ácido δ -hidroxivalérico forma un éster cíclico (lactona).

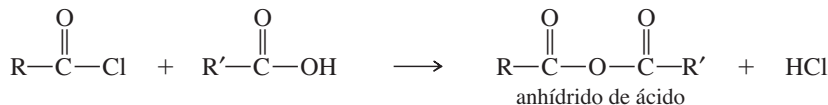


- (a) Proporcione la estructura de la lactona, llamada δ -valerolactona.
 (b) Proponga un mecanismo para la formación de la δ -valerolactona.

- 20-42** Hemos explicado que un cloruro de ácido reacciona con un alcohol para formar un éster.

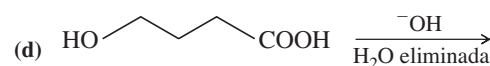
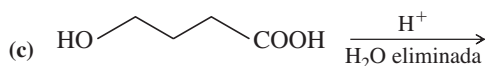
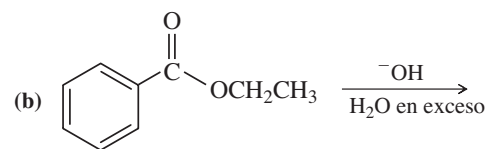
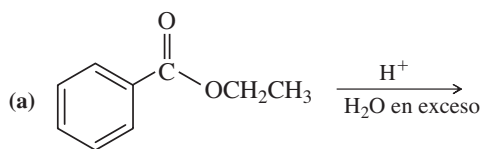


Un cloruro de ácido también reacciona con otra molécula de ácido carboxílico. El producto es un anhídrido de ácido.

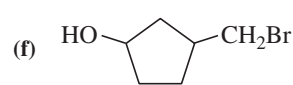
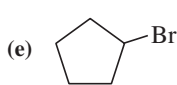
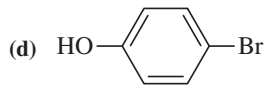
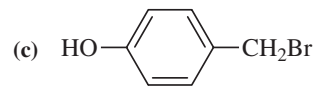
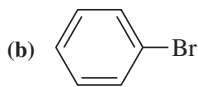
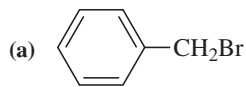


Proponga un mecanismo para la reacción de cloruro de benzoilo (PhCOCl) con ácido acético y muestre la estructura del anhídrido resultante.

- 20-43** Prediga los productos y proponga mecanismos para las siguientes reacciones.

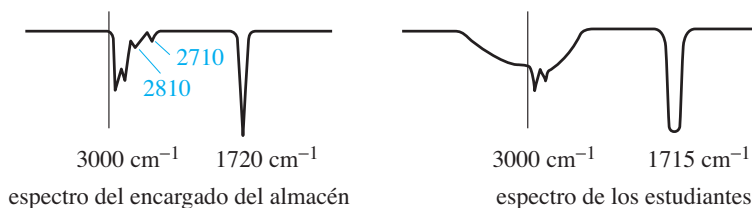


- 20-44** En las secciones 20-8B y 20-8C se explican dos de los métodos para convertir haluros de alquilo a ácidos carboxílicos. Uno es la formación de un reactivo de Grignard seguida por la adición de dióxido de carbono y después ácido diluido. El otro es la sustitución por ion cianuro, seguida por la hidrólisis del nitrilo resultante. Para cada una de las siguientes conversiones, decida si funcionaría alguno o ambos de estos métodos y explique por qué. Muestre las reacciones que utilizaría.



- 20-45** (Historia verdadera) El encargado de un almacén de química orgánica preparó sustancias desconocidas para un experimento de “cetonas y aldehídos” colocando dos gotas del líquido desconocido en tubos de ensayo y almacenándolos por varios días hasta que se necesitaron. Una de las sustancias desconocidas fue mal identificada por todos los estudiantes. Esta sustancia desconocida fue tomada de una botella marcada como “Heptaldehído”. El encargado del almacén tomó un espectro IR del líquido en la botella y encontró un estiramiento pronunciado del grupo carbonilo aproximadamente de 1720 cm^{-1} y picos pronunciados pequeños de 2710 y 2810 cm^{-1} .

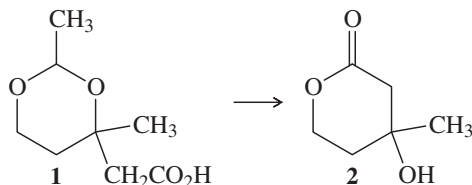
Los estudiantes se quejaron de que sus espectros no mostraban picos en 2710 o 2810 cm^{-1} , sino una amplia absorción centrada por encima de la región de 3000 cm^{-1} y un pico de grupo carbonilo alrededor de 1715 cm^{-1} . También sostuvieron que sus muestras eran solubles en hidróxido de sodio acuoso diluido.



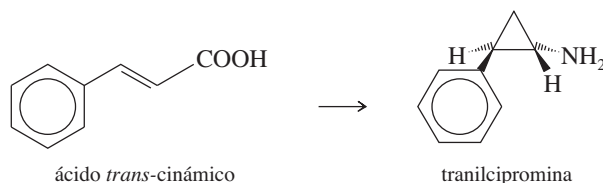
- (a) Identifique el compuesto en la botella del encargado del almacén y el compuesto en los tubos de ensayo de los estudiantes.
 (b) Explique la discrepancia entre el espectro del encargado del almacén y los resultados de los estudiantes.
 (c) Sugiera cómo puede prevenirse este malentendido en el futuro.

- 20-46** (a) El peróxido de hidrógeno (HOOH) tiene un pK_a de 11.6, lo que lo hace aproximadamente 10,000 veces un ácido más fuerte que el agua ($\text{pK}_a = 15.7$). Explique por qué el H_2O_2 es un ácido más fuerte que el H_2O .
 (b) En contraste al inciso (a), el ácido peroxiacético ($\text{pK}_a = 8.2$) es un ácido mucho *más débil* que el ácido acético ($\text{pK}_a = 4.74$). Explique por qué el ácido peroxiacético es un ácido más débil que el ácido acético.
 (c) El ácido peroxiacético ($\text{pe} = 105^\circ\text{C}$) tiene un punto de ebullición más bajo que el ácido acético ($\text{pe} = 118^\circ\text{C}$), aun cuando el ácido peroxiacético tiene una masa molecular mayor. Explique por qué el ácido peroxiacético es más volátil que el ácido acético.

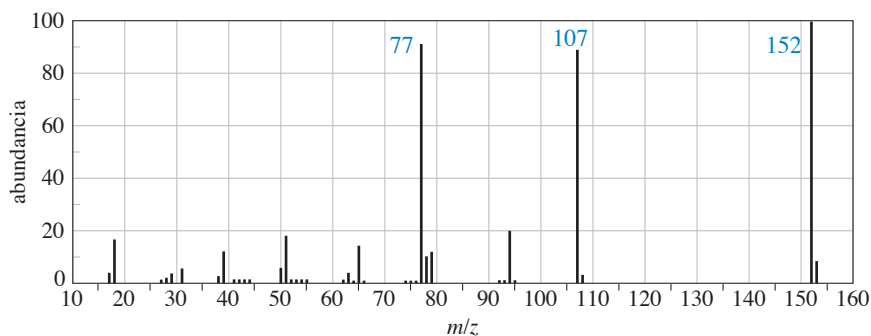
***20-47** Un estudiante sintetizó el compuesto **1** (a continuación). Para purificar el compuesto, lo extrajo con una base acuosa y después acidificó la disolución para protonar el ácido para que pudiera extraerlo de vuelta con el éter. Cuando evaporó el éter, encontró que su producto se había convertido por completo al compuesto **2**.

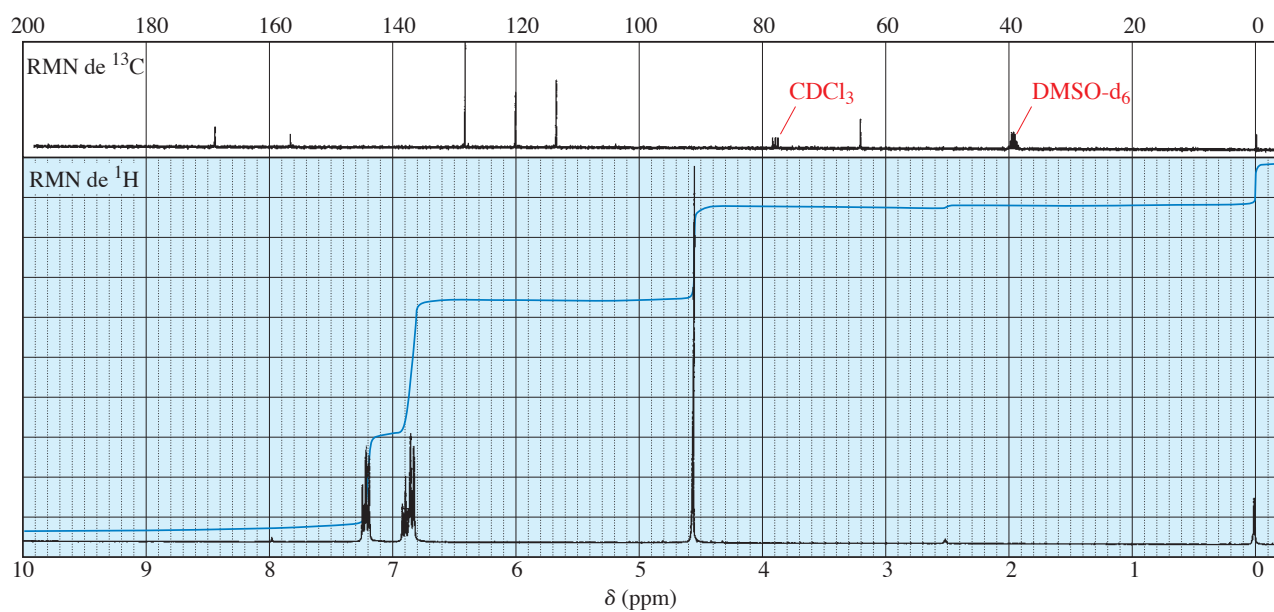
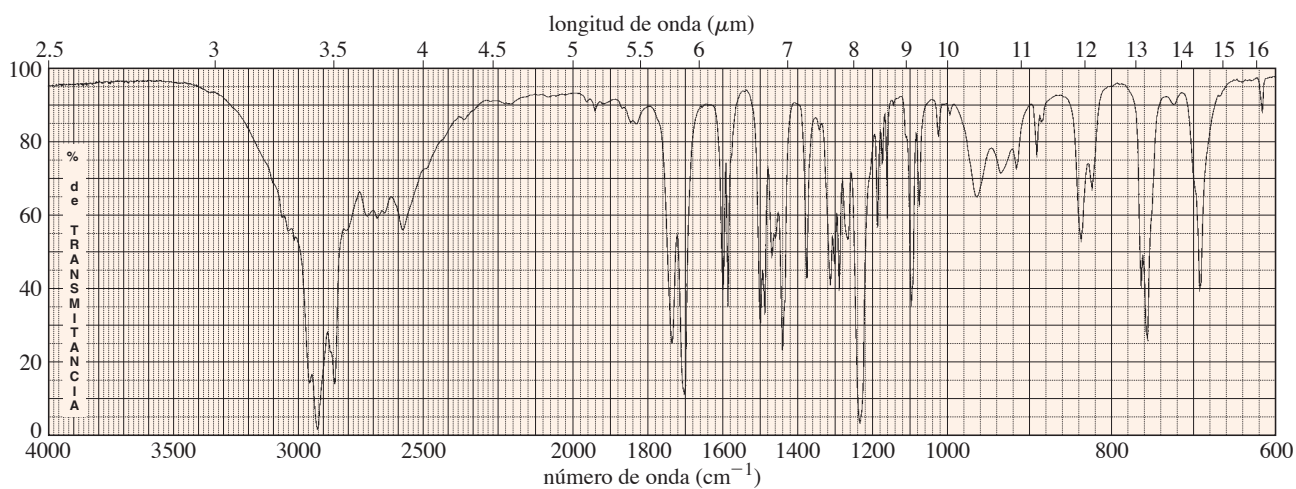


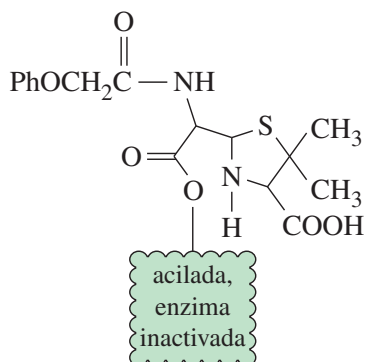
- (a) ¿Cuál es el grupo funcional que forma el anillo en el compuesto **1**? ¿En el compuesto **2**?
 (b) ¿Cuántos átomos de carbono hay en el compuesto **1** y en el compuesto **2**? ¿A dónde fueron los demás átomos de carbono?
 (c) ¿Cuándo se llevo a cabo la reacción: cuando el estudiante adicionó la base o cuando adicionó el ácido?
 (d) Proponga un mecanismo para la conversión del compuesto **1** al compuesto **2**.
- *20-48** La acidez relativa de los ácidos carboxílicos (y, por deducción, las estabildades de sus iones carboxilato) se han utilizado para comparar las propiedades donadoras y atractoras de densidad electrónica de los sustituyentes. Estos estudios son muy valiosos para distinguir entre los efectos inductivos y de resonancia sobre las estabildades de los compuestos e iones. Algunos ejemplos:
 (a) El pK_a del ácido fenilacético es de 4.31, lo que muestra que el ácido fenilacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. ¿El grupo fenilo es donador o atractor de densidad electrónica en la ionización del ácido fenilacético?
 (b) El grupo fenilo es un director *orto* y *para* moderado en la sustitución electrofílica aromática. ¿El grupo fenilo es donador o atractor de densidad electrónica en la sustitución electrofílica aromática? ¿Cómo puede resolver la contradicción aparente?
 (c) El ácido 4-metoxibenzoico es un ácido más débil que el ácido benzoico, pero el ácido metoxiacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. Explique esta contradicción aparente.
 (d) Los grupos metilo por lo regular son donadores de densidad electrónica y el ácido propanoico es un ácido más débil que el ácido acético. Sin embargo, el ácido 2,6-dimetilbenzoico es un ácido *más fuerte* que el ácido benzoico, pero el 2,6-dimetilfenol es un ácido más débil que el fenol. Explique estos resultados experimentales confusos.
- *20-49** El fármaco antidepresivo *tranilcipromina* es una amina primaria con el grupo amino en un anillo de ciclopropano. Muestre cómo convertiría el ácido *trans*-cinámico a la tranilcipromina. (*Pista*: el grupo ciclopropilo es un sustrato $\text{S}_{\text{N}}2$ pobre, como un grupo terciario). Considere las reacciones que pueden preparar aminas primarias con grupos alquilo terciarios).



- *20-50** Se proporcionan los espectros IR, de RMN y de masas para un compuesto orgánico.
 (a) Considere cada espectro de manera individual e indique cuáles características de la molécula son aparentes a partir del espectro.
 (b) Proponga una estructura para el compuesto y muestre cómo esta estructura concuerda con la información espectral.
 (c) Explique por qué falta una señal importante del espectro de RMN de protón.







DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

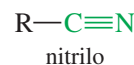
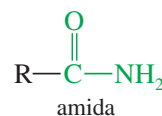
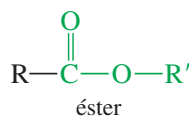
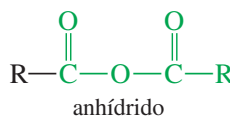
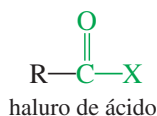
C A P Í T U L O

21

21-1

Introducción

Los derivados de ácidos carboxílicos son compuestos con grupos funcionales que pueden convertirse en ácidos carboxílicos por medio de una hidrólisis ácida o básica sencilla. Los derivados de ácido más importantes son los ésteres, amidas y nitrilos. Los haluros de ácido y los anhídridos también se incluyen en este grupo, aunque pensamos que son formas activadas de los ácidos precursores en lugar de compuestos completamente diferentes.



Estructura condensada: RCOX

$(\text{RCO})_2\text{O}$

$\text{RCO}_2\text{R}'$

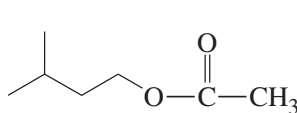
RCONH_2

RCN

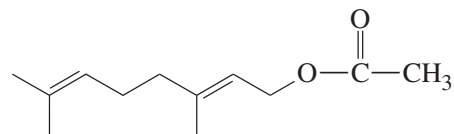
Muchos avances en la química orgánica implican la preparación y el uso de los derivados de ácidos carboxílicos. Las proteínas están unidas por medio de grupos funcionales amida, y los químicos han creado amidas sintéticas que emulan las propiedades ideales de las proteínas. Por ejemplo, el nailon en las cuerdas de los alpinistas es una poliamida sintética que emula la proteína de las telas de araña. Los antibióticos penicilina y cefalosporina son amidas que amplían las propiedades antimicrobianas de los antibióticos de procedencia natural.

Como las amidas, los ésteres son comunes en la naturaleza y en la industria química. Las grasas animales y los aceites vegetales son mezclas de ésteres, como también lo son la cera de las abejas y el esperma de ballena. Las plantas con frecuencia sintetizan ésteres que dan los sabores y olores a sus frutas y flores. Además de la preparación de ésteres sintéticos para saborizantes, aromas y lubricantes, los químicos han preparado poliésteres sintéticos como la fibra del poliéster Dacrón usada en prendas de vestir y películas del poliéster Mylar para las cintas magnéticas de grabación.

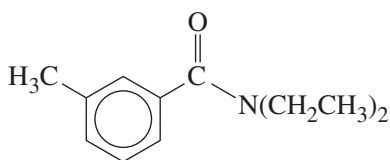
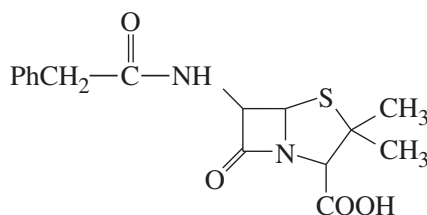
Aquí se muestran algunos ejemplos de ésteres y amidas naturales. El acetato de isoamilo da a los plátanos maduros su olor característico y el acetato de geranilo se encuentra en el aceite de rosas, geranios y muchas otras flores. La *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET®) es uno de los mejores repelentes de insectos conocido, y la penicilina G es uno de los antibióticos que revolucionó la medicina moderna.



acetato de isoamilo
(aceite de plátano)



acetato de geranilo
(aceite de geranio)

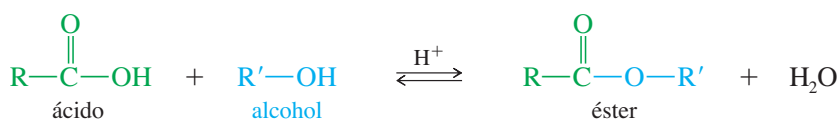
*N,N*-dietil-*meta*-toluamida

penicilina G

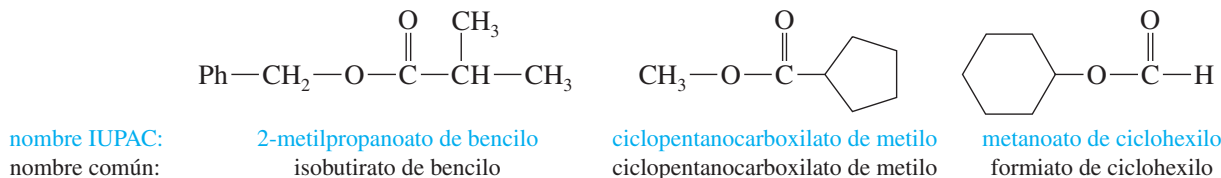
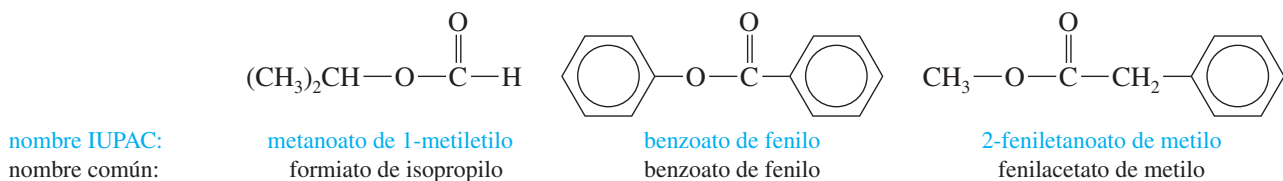
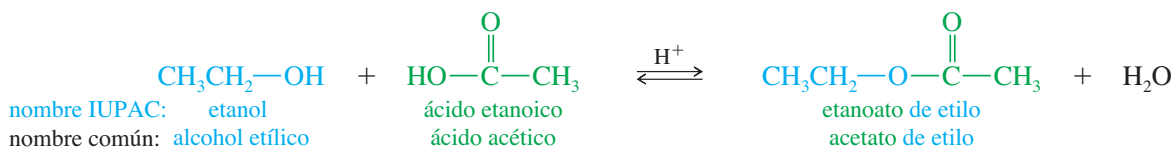
21-2A Ésteres de ácidos carboxílicos**21-2**

Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido

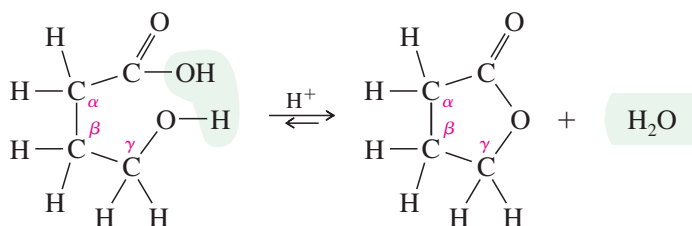
Los **ésteres** son derivados de ácidos carboxílicos en los cuales el grupo hidroxilo (—OH) se sustituye por un grupo alcoxilo (—OR). Un éster es la combinación de un ácido carboxílico y un alcohol, con pérdida de una molécula de agua. Hemos visto que los ésteres se forman por la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol (sección 20-10).



Los nombres de los ésteres consisten de dos palabras que reflejan su estructura compuesta. La primera palabra proviene del grupo *carboxilato* del ácido carboxílico y la segunda se deriva del grupo *alquilo* del alcohol. El nombre IUPAC se deriva de los nombres IUPAC del grupo alquilo y el carboxilato, y el nombre común se deriva de los nombres comunes de cada uno. Los ejemplos siguientes muestran los nombres IUPAC y los nombres comunes de algunos ésteres:

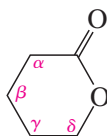


Lactonas Los ésteres cíclicos se llaman **lactonas**. Una lactona se forma de un hidroxiaácido de cadena abierta en el cual el grupo hidroxilo ha reaccionado con el grupo ácido para formar un éster.

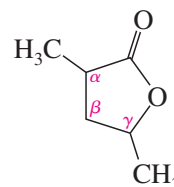


nombre IUPAC: ácido 4-hidroxibutanoico lactona del ácido 4-hidroxibutanoico
 nombre común: ácido γ -hidroxibutírico γ -butirolactona

Los nombres IUPAC de las lactonas se derivan adicionando el término *lactona* al inicio del nombre del ácido precursor. Los nombres comunes de las lactonas, usados con más frecuencia que los nombres IUPAC, se forman cambiando la terminación *-ico* del hidroxíácido a *-olactona*. Una letra griega designa al átomo de carbono que tiene el grupo hidroxilo para cerrar el anillo. Los sustituyentes se nombran de igual manera que en el ácido precursor.



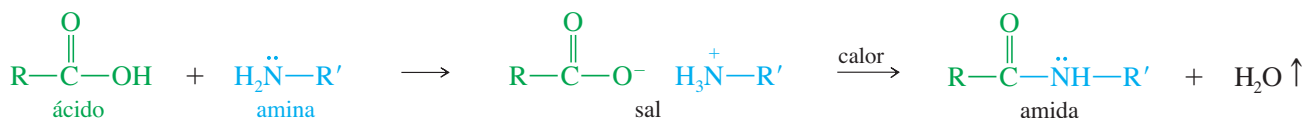
nombre IUPAC: lactona del ácido 5-hidroxipentanoico
nombre común: δ -valerolactona



nombre IUPAC: lactona del ácido 4-hidroxi-2-metilpentanoico
nombre común: α -metil- γ -valerolactona

21-2B Amidas

Una **amida** es un compuesto de un ácido carboxílico y amoniaco o una amina. Un ácido reacciona con una amina para formar una sal, el carboxilato de amonio. Cuando esta sal se calienta arriba de 100 °C, el agua se libera y resulta una amida.

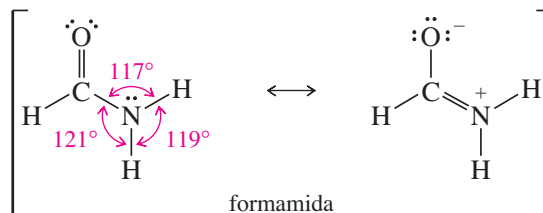
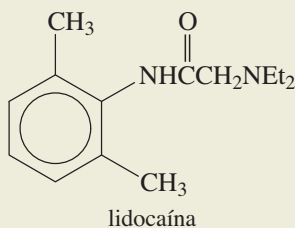


La estructura de una amida sencilla muestra un par de electrones no enlazados en el átomo de nitrógeno. Sin embargo, a diferencia de las aminas, las amidas sólo son poco básicas y consideramos al grupo funcional amida como neutro. Se requiere un ácido fuerte concentrado para protonar una amida, y la protonación ocurre en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo en lugar del átomo de nitrógeno. Esta carencia de basicidad puede explicarse representando a la amida como un híbrido de resonancia de la estructura convencional y una estructura con un enlace doble entre el carbono y el nitrógeno.

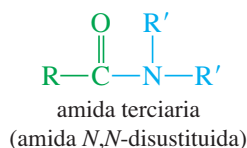
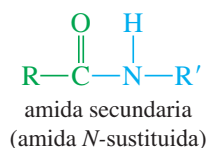
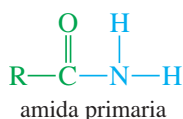


Esta representación de la resonancia predice correctamente al átomo de nitrógeno de la amida plano que tiene hibridación sp^2 para permitir el enlace π con el átomo de carbono del grupo carbonilo. Por ejemplo, la formamida tiene una estructura plana como la de un alqueno. El enlace C—N tiene carácter de enlace doble parcial, con una barrera rotacional de 75 kJ/mol (18 kcal/mol).

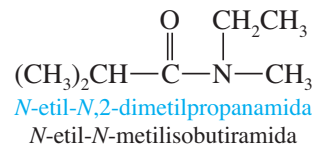
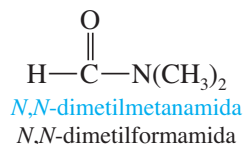
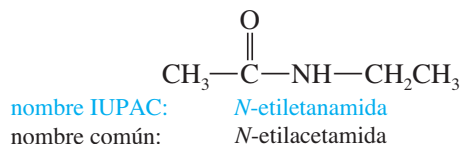
Muchos anestésicos locales son amidas. La lidocaína, el prototipo para este grupo de fármacos, es el de mayor uso.



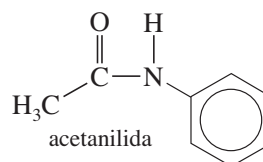
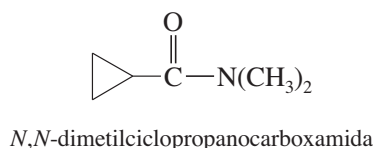
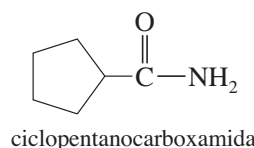
A una amida de la forma $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}_2$ se llama **amida primaria** debido a que sólo tiene un átomo de carbono enlazado al átomo de nitrógeno de ésta. A una amida con un grupo alquilo en el átomo de nitrógeno ($\text{R}-\text{CO}-\text{NHR}'$) se le llama **amida secundaria** o **amida N-sustituida**. A las amidas con dos grupos alquilo en el átomo de nitrógeno de la amida ($\text{R}-\text{CO}-\text{NR}'_2$) se les llama **amidas terciarias** o **amidas N,N-disustituidas**.



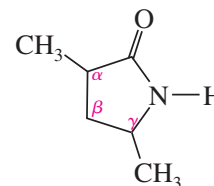
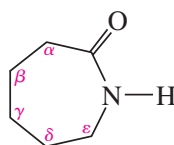
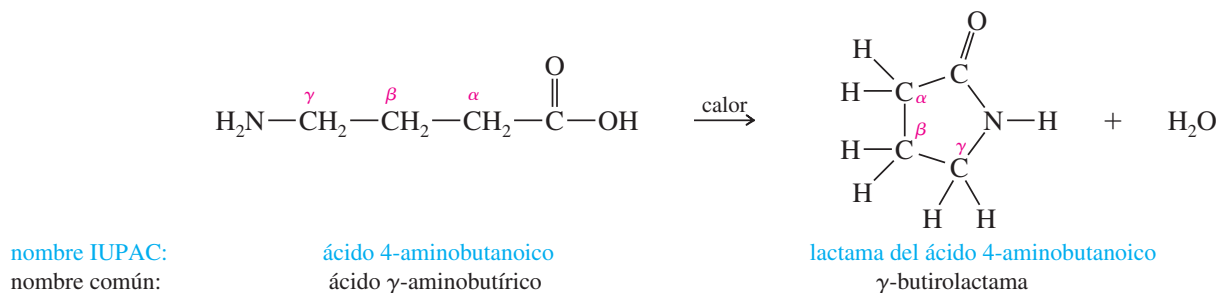
Para nombrar una amida primaria, primero se nombra el ácido correspondiente. Eliminando el sufijo *-ico* u *-oico* del *ácido*, y adicionando el sufijo *-amida*. Para las amidas secundarias y terciarias, se nombran los grupos alquilo en el nitrógeno como sustituyentes y se especifica su posición con el prefijo *N*-.



Para los ácidos que se nombran como ácidos alcanocarboxílicos, las amidas se nombran usando el sufijo *-carboxamida*. Algunas amidas, como la acetanilida, tienen nombres históricos que todavía se usan de manera regular.



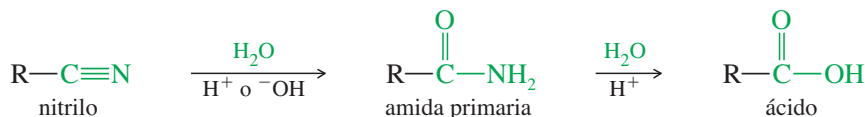
Lactamas Las amidas cíclicas se llaman **lactamas**. Las lactamas se forman a partir de aminoácidos, donde el grupo amino y el grupo carboxilo se unen para formar una amida cíclica. Las lactamas se nombran como las lactonas, adicionando el término *lactama* al inicio del nombre IUPAC del ácido precursor. Los nombres comunes de las lactamas se forman quitando la palabra *ácido* y cambiando la terminación *-ico* del aminoácido a *-olactama*.



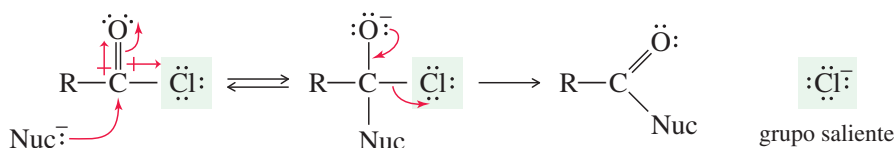
21-2C Nitrilos

Los **nitrilos** contienen el **grupo ciano**, $\text{C}\equiv\text{N}$. Aunque los nitrilos carecen del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos, se clasifican como derivados de los ácidos debido a que se hidrolizan para formar ácidos carboxílicos y pueden sintetizarse por la deshidratación de amidas.

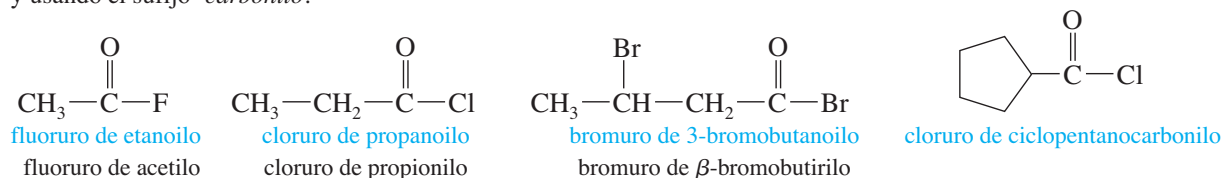
Hidrólisis a un ácido



El átomo de halógeno de un haluro de acilo atrae de manera inductiva la densidad electrónica del carbono del grupo carbonilo, aumentando su naturaleza electrofílica y haciendo a los haluros de acilo muy reactivos hacia la sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo. El ion haluro actúa como un buen grupo saliente.

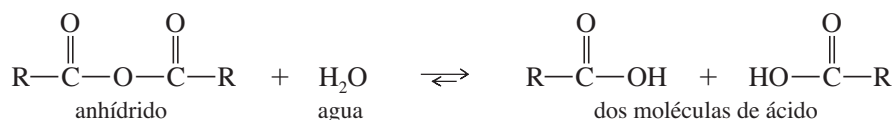


Un haluro de ácido se nombra quitando la palabra ácido y reemplazando el sufijo *-ico* del nombre del ácido (tanto en el nombre común o como en el nombre IUPAC) con *-ilo* y anteponiendo el nombre del haluro. Para los ácidos que se nombran como ácidos alcanocarboxílicos, los cloruros de ácido se nombran reemplazando la palabra ácido por el nombre del haluro y usando el sufijo *-carbonilo*.

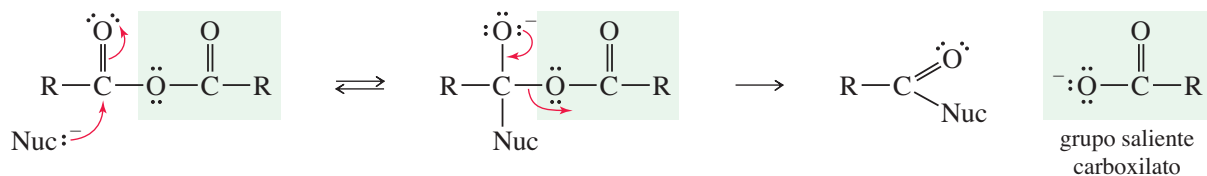


21-2E Anhídridos de ácido

La palabra **anhídrido** significa “sin agua”. Un anhídrido de ácido contiene dos moléculas de un ácido, con pérdida de una molécula de agua. La adición de agua a un anhídrido regenera dos moléculas del ácido carboxílico.

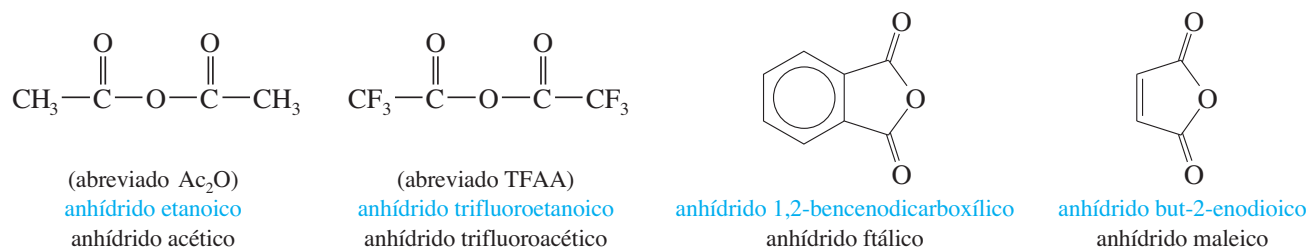


Como los haluros de ácido, los anhídridos son derivados activados de los ácidos carboxílicos, aunque los anhídridos no son tan reactivos como los haluros de ácido. En un cloruro de ácido, el átomo de cloro activa al grupo carbonilo y actúa como un grupo saliente. En un anhídrido, el grupo carboxilato realiza esta función.

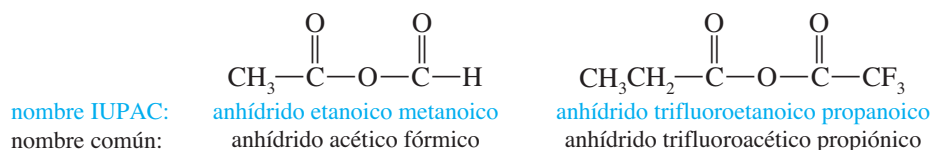


La mitad de las unidades del ácido del anhídrido se pierden como grupos salientes. Si el ácido es costoso, no conviene usar el anhídrido como una forma activada para preparar un derivado. El cloruro de ácido es una alternativa más eficiente, usando cloruro como el grupo saliente. Los anhídridos se usan principalmente cuando el anhídrido necesario es económico y está disponible. El anhídrido acético, el anhídrido ftálico, el anhídrido succínico y el anhídrido maleico son algunos de los que usamos con más frecuencia. Los diácidos por lo común forman anhídridos cíclicos, en especial si resulta un anillo de cinco o seis miembros.

La nomenclatura de los anhídridos es muy sencilla: la palabra *ácido* se cambia a *anhídrido* tanto en el nombre común como en el nombre IUPAC (raramente usado). Los ejemplos siguientes muestran los nombres de algunos anhídridos comunes:



Los anhídridos formados de dos ácidos diferentes se llaman **anhídridos mixtos** y se nombran usando los nombres de los ácidos correspondientes.



21-2F Nomenclatura de los compuestos multifuncionales

Con todos los grupos funcionales diferentes que hemos estudiado, no siempre es evidente cuál grupo funcional de un compuesto multifuncional es el “principal” y cuáles grupos deben nombrarse como sustituyentes. En la elección del grupo principal para la raíz del nombre, usamos las prioridades siguientes:

ácido > éster > amida > nitrilo > aldehído > cetona > alcohol > amina > alqueno > alquino

La tabla 21-1 resume estas prioridades, junto con los sufijos usados para los grupos principales y los prefijos usados para los sustituyentes. Los siguientes ejemplos ilustran estas prioridades en la nomenclatura de los compuestos multifuncionales:

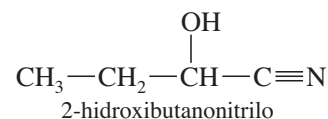
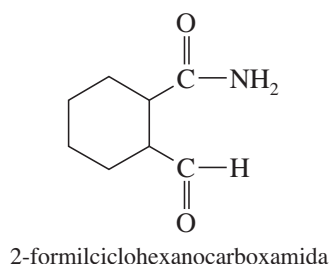
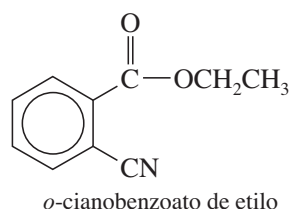


TABLA 21-1

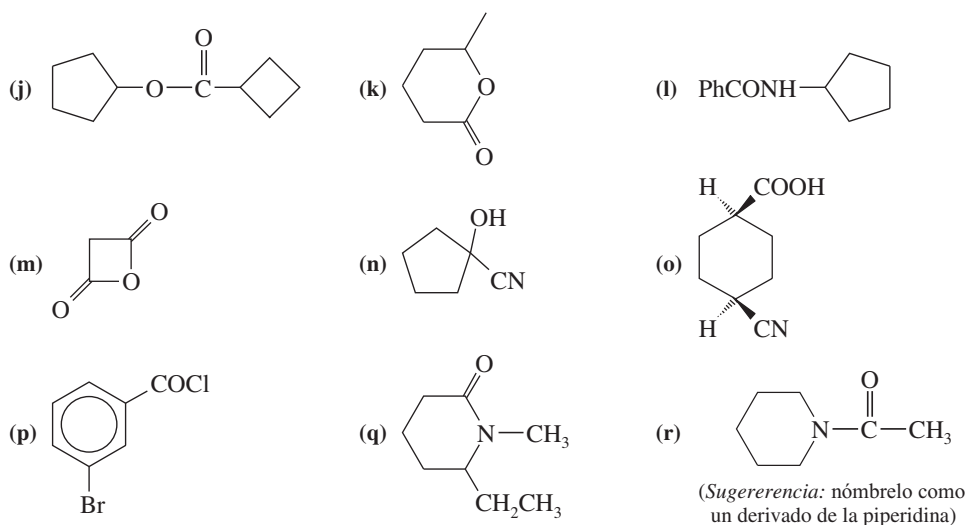
Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales

Grupo funcional	Nombre como grupo principal	Nombre como sustituyente
Grupos principales en orden de prioridad decreciente:		
ácido carboxílico	ácido -oico	carboxi
ésteres	-oato	alcoxycarbonil
amidas	-amida	amido
nitrilos	-nitrilo	ciano
aldehídos	-al	formil
cetonas	-ona	oxo
alcoholes	-ol	hidroxi
aminas	-amina	amino
alquenos	-eno	alquenil
alquinos	-ino	alquinil
alcanos	-ano	alquilo
éteres		alcoxi
haluros		halo

PROBLEMA 21-1

Nombre los siguientes derivados de ácidos carboxílicos, proporcionando un nombre común y un nombre IUPAC cuando sea posible.

- | | | |
|---|---|---|
| (a) $\text{PhCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | (b) PhOCHO | (c) $\text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ |
| (d) $\text{PhNHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ | (e) $\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ | (f) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CN}$ |
| (g) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COBr}$ | (h) Cl_2CHCOCI | (i) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOCHO}$ |

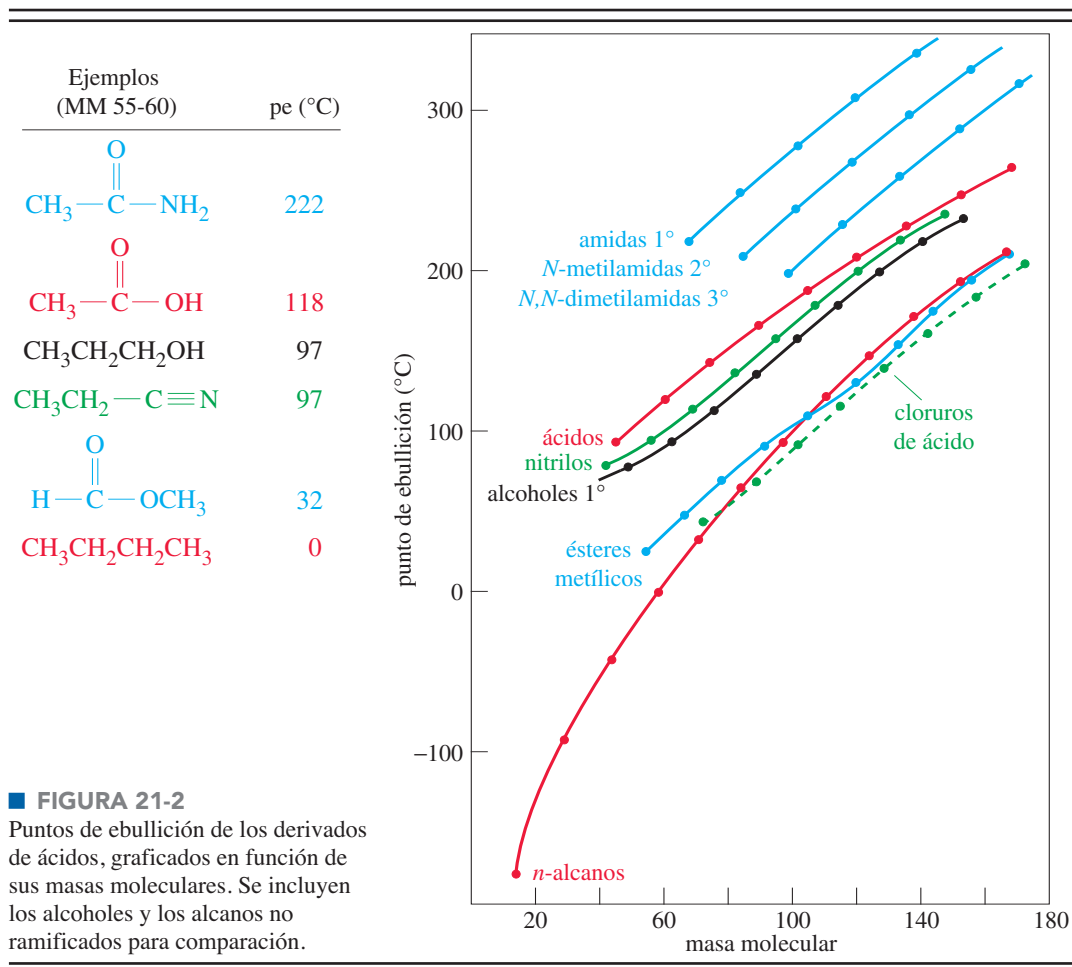


21-3A Puntos de ebullición y puntos de fusión

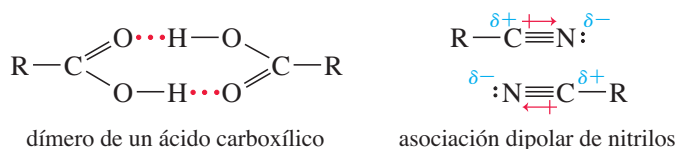
La figura 21-2 es una gráfica de los puntos de ebullición de los derivados de ácido sencillos, graficados en función de sus masas moleculares. Se incluyen los *n*-alcanos para comparación. Observe que los ésteres y los cloruros de ácido tienen puntos de ebullición cercanos a los de los alcanos no ramificados con masas moleculares similares. Estos derivados de ácido contienen grupos carbonilo muy polares, pero la polaridad del grupo carbonilo tiene sólo un pequeño efecto en los puntos de ebullición (sección 18-4).

21-3

Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos



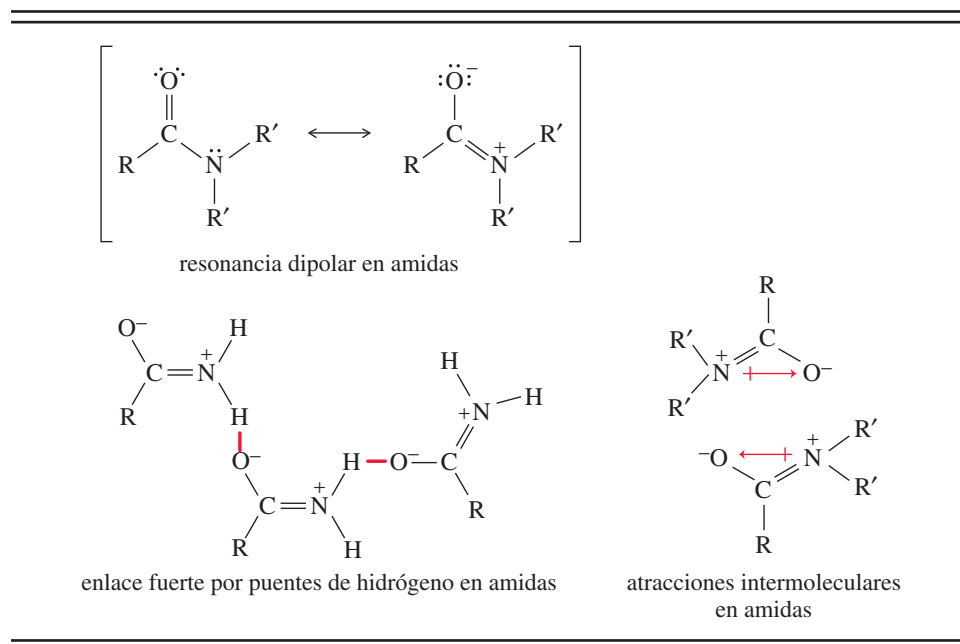
Los ácidos carboxílicos están fuertemente enlazados por puentes de hidrógeno en la fase líquida, lo que da como resultado puntos de ebullición elevados. El dímero enlazado por puentes de hidrógeno es estable y tiene una masa molecular real mayor, y ebulle a una temperatura más elevada. Los nitrilos también tienen puntos de ebullición más altos que los ésteres y los cloruros de ácido de masa molecular similar. Este efecto resulta de una fuerte asociación dipolar entre los grupos ciano adyacentes.



Las amidas tienen puntos de ebullición y fusión muy altos comparados con otros compuestos de masa molecular similar. Las amidas primarias y secundarias participan en enlaces por puentes de hidrógeno fuertes, mostrados en la figura 21-3. La forma resonante tiene una carga negativa parcial en el oxígeno y una carga positiva parcial en el nitrógeno. El nitrógeno con carga positiva polariza el enlace N—H, haciendo al hidrógeno fuertemente electrofílico. Los pares de electrones no enlazados del oxígeno con carga negativa son demasiado efectivos en la formación de los enlaces por puentes de hidrógeno con los hidrógenos N—H polarizados.

Las amidas terciarias carecen de enlaces N—H y no pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno entre ellos (aunque pueden aceptar un hidrógeno de otras moléculas diferentes y formar puentes de hidrógeno). No obstante, tienen puntos de ebullición altos, cercanos a los de los ácidos carboxílicos de masas moleculares similares. La figura 21-3 muestra cómo un par de moléculas son fuertemente atraídas, ayudando a estabilizar la fase líquida. La vaporización interrumpe este arreglo, por lo que es necesaria una temperatura más alta para la ebullición.

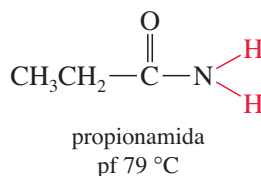
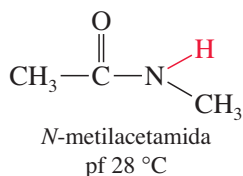
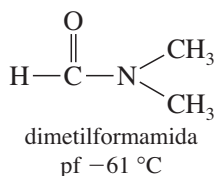
El enlace fuerte por puente de hidrógeno entre las moléculas de las amidas primarias y secundarias también da como resultado puntos de fusión inusualmente altos. Por ejemplo, la *N*-metilacetamida (secundaria, un enlace N—H) tiene un punto de fusión de 28 °C, el cual es 89 °C más alto que el punto de fusión (−61 °C) de su isómero dimetilformamida (terciaria, ningún enlace N—H). Con dos enlaces N—H que participan en el enlace por puentes de



■ FIGURA 21-3

Las formas resonantes de una amida muestran su naturaleza muy polar. Los enlaces por puentes de hidrógeno y las atracciones dipolares estabilizan la fase líquida, dando como resultado puntos de ebullición más altos.

hidrógeno, la amida primaria propionamida funde a 79 °C, aproximadamente 50 °C más alto que su isómero secundario *N*-metilacetamida.



21-3B Solubilidad

Los derivados de ácido (ésteres, cloruros de ácido, anhídridos, nitrilos y amidas) son solubles en disolventes orgánicos comunes como alcoholes, éteres, alcanos clorados e hidrocarburos aromáticos. Sin embargo, los cloruros de ácido y los anhídridos no pueden usarse en disolventes nucleofílicos como el agua y alcoholes, debido a que reaccionan con estos disolventes. Muchos de los ésteres, amidas y nitrilos más pequeños son relativamente solubles en agua (tabla 21-2) debido a su polaridad alta y a su capacidad para formar enlaces por puentes de hidrógeno con el agua.

Los ésteres, amidas terciarias y nitrilos son usados con frecuencia como disolventes para reacciones orgánicas debido a que proporcionan un medio de reacción polar sin grupos O—H o N—H que pueden donar protones o actuar como nucleófilos. El acetato de etilo es un disolvente moderadamente polar con un punto de ebullición de 77 °C, conveniente para evaporarlo con facilidad de una mezcla de reacción. El acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF) y la dimetilacetamida (DMA) son disolventes muy polares que solvatan iones casi tan bien como el agua, pero sin la reactividad de los grupos O—H o N—H. Estos tres disolventes son miscibles con el agua y se usan con el agua en mezclas de disolventes.

TABLA 21-2

Ésteres, amidas y nitrilos usados como disolventes para reacciones orgánicas

Compuesto	Nombre	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad en agua
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	acetato de etilo	-83	77	10%
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	dimetilformamida (DMF)	-61	153	miscible
$\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	dimetilacetamida (DMA)	-20	165	miscible
$\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}$	acetonitrilo	-45	82	miscible

21-4A Espectroscopia infrarroja

Diferentes tipos de grupos carbonilo dan absorciones intensas características en diferentes posiciones en el espectro de infrarrojo. Como resultado de esto, la espectroscopia infrarroja es con frecuencia el mejor método para detectar y diferenciar estos derivados de ácidos carboxílicos. La tabla 21-3 resume las absorciones en el IR características de los grupos funcionales carbonilo. En el capítulo 12, usamos la banda en 1710 cm⁻¹ para cetonas y ácidos sencillos como un estándar de comparación. El apéndice 2 proporciona una tabla más completa de las frecuencias de IR características.

21-4

Espectroscopia de los derivados de ácidos carboxílicos

TABLA 21-3

Absorciones del estiramiento características del grupo carbonilo en el IR

Grupo funcional	Frecuencia	Comentarios
cetona	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ $\text{C}=\text{O}$, 1710 cm^{-1}	más abajo si está conjugada, más arriba si está tensionada (aldehídos 1725 cm^{-1})
ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ $\text{C}=\text{O}$, 1710 cm^{-1} $\text{O}-\text{H}$, $2500-3500\text{ cm}^{-1}$	más abajo si está conjugado amplia, en la región superior del estiramiento $\text{C}-\text{H}$
éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$ $\text{C}=\text{O}$, 1735 cm^{-1}	más abajo si está conjugado, más arriba si está tensionado
amida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-\text{R}'$ $\text{C}=\text{O}$, $1640-1680\text{ cm}^{-1}$ $\text{N}-\text{H}$, $3200-3500\text{ cm}^{-1}$	dos bandas para $\text{R}-\text{CO}-\text{NH}_2$, una banda para $\text{R}-\text{CO}-\text{NHR}'$
cloruro de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$ $\text{C}=\text{O}$, 1800 cm^{-1}	frecuencia muy alta
anhídrido de ácido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ $\text{C}=\text{O}$, $1800\text{ and }1750\text{ cm}^{-1}$	dos bandas
nitrilo	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ $\text{C}\equiv\text{N}$, 2200 cm^{-1}	justo arriba de 2200 cm^{-1}

Ésteres Los grupos carbonilo de ésteres absorben a frecuencias relativamente altas, alrededor de 1735 cm^{-1} . Excepto en el caso de cetonas cíclicas tensionadas, pocos grupos funcionales tienen una gran absorción en esta región. Los ésteres también tienen una absorción de estiramiento del enlace sencillo $\text{C}-\text{O}$ entre 1000 y 1200 cm^{-1} , pero muchos otros tipos de enlaces también absorben en esta región. No consideramos esta absorción como característica para un éster, pero podemos observarla en casos inciertos.

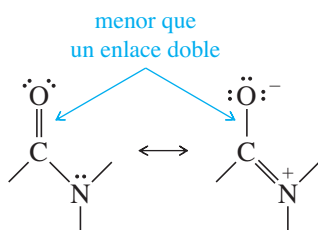
La frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo de un éster conjugado es menor. Los ésteres conjugados absorben en 1710 y 1725 cm^{-1} y puede confundirse con facilidad con las cetonas sencillas (1710 cm^{-1}) y aldehídos (1725 cm^{-1}). La presencia de *ambas*, una absorción intensa del grupo carbonilo en esta región y una absorción de $\text{C}=\text{C}$ conjugado entre 1620 y 1640 cm^{-1} sugiere un éster conjugado. En la figura 21-4 se comparan los espectros del octanoato de etilo y del benzoato de metilo para observar estas diferencias.

PROBLEMA 21-2

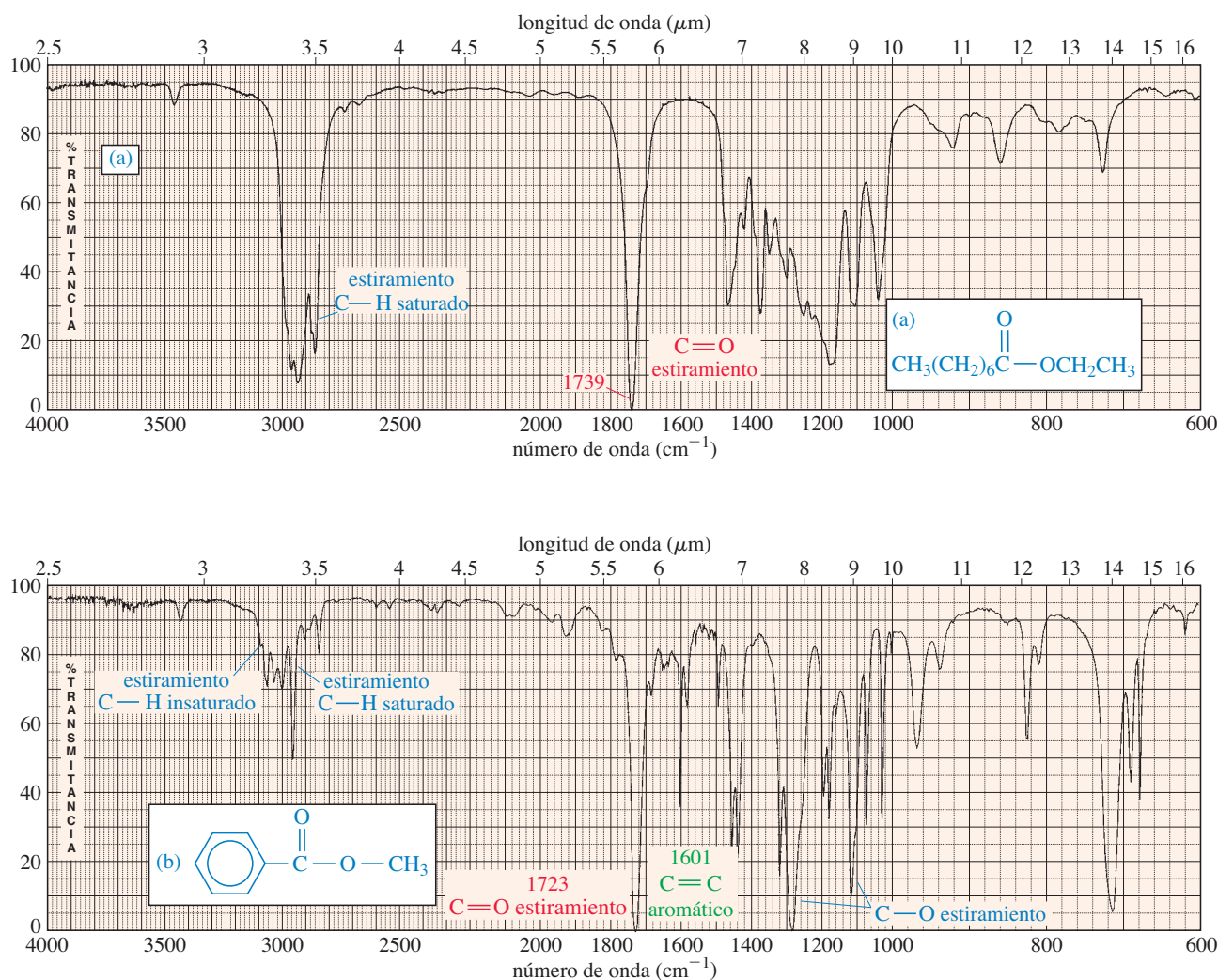
¿Qué características del espectro del benzoato de metilo descartan un grupo funcional aldehído o ácido carboxílico dada la absorción en 1723 cm^{-1} ?

PROBLEMA 21-3

Los aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y ésteres todos dan absorciones intensas de estiramiento del grupo carbonilo en el espectro de IR. ¿Cómo puede usar otras bandas en sus espectros de IR para distinguir entre estos cuatro grupos funcionales comunes?



Amidas Las amidas sencillas tienen frecuencias de estiramiento del grupo carbonilo mucho más bajas que las de otros derivados de ácidos carboxílicos, absorbiendo en 1640 y 1680 cm^{-1} (normalmente dos bandas cercanas). Esta absorción a baja frecuencia concuerda con las formas resonantes de la amida. El enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo carbonilo de la amida no es un enlace doble completo. Debido a que éste no es tan fuerte como el enlace $\text{C}=\text{O}$ en una cetona o un ácido carboxílico, el $\text{C}=\text{O}$ de la amida tiene una frecuencia de estiramiento más baja.



■ FIGURA 21-4

Espectro de infrarrojo de (a) octanoato de etilo y (b) benzoato de metilo. La frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo de ésteres sencillos es de alrededor de 1735 cm^{-1} y la de los ésteres conjugados es de alrededor de $1710\text{--}1725\text{ cm}^{-1}$.

Las amidas primarias y secundarias tienen enlaces N—H que dan lugar a absorciones de estiramiento en el infrarrojo en la región de $3200\text{ a }3500\text{ cm}^{-1}$. Estas absorciones caen en la misma región que la absorción ancha del enlace O—H de un alcohol, pero las absorciones N—H de la amida por lo general son más agudas. En las amidas primarias (R—CO—NH_2), hay dos enlaces N—H, por lo que se observan dos bandas pronunciadas en la región de $3200\text{ a }3500\text{ cm}^{-1}$. Las amidas secundarias ($\text{R—CO—NHR}'$) tienen sólo un enlace N—H y sólo se observa una banda en la región N—H del espectro. Las amidas terciarias ($\text{R—CO—NR}'_2$) no tienen enlaces N—H, por lo que no existen absorciones N—H.

El espectro de infrarrojo de la butiramida aparece en la figura 12-13a (página 530) y la propanamida aparece como el compuesto 2 en la página 535. Observe la absorción intensa del estiramiento del grupo carbonilo en $1630\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$ y dos absorciones de estiramiento N—H a 3350 y 3180 cm^{-1} .

Lactonas y lactamas Las lactonas (ésteres cíclicos) y las lactamas (amidas cíclicas) no tensionadas absorben a frecuencias comunes para los ésteres y las amidas. Sin embargo, la tensión del anillo aumenta la frecuencia de absorción del grupo carbonilo. Recuerde que las cetonas

δ-valerolactona 1735 cm ⁻¹ sin tensión	γ-butirolactona 1770 cm ⁻¹ tensión moderada	β-propiolactona 1800 cm ⁻¹ altamente tensionada	δ-valerolactama 1670 cm ⁻¹ sin tensión	γ-butirolactama 1700 cm ⁻¹ tensión moderada	β-propiolactama 1745 cm ⁻¹ demasiado tensionada

■ FIGURA 21-5

La tensión del anillo en una lactona o lactama aumenta la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo.

cíclicas de cinco miembros o de anillos más pequeños muestran un aumento similar en la frecuencia de estiramiento del grupo carbonilo (sección 18-5A). La figura 21-5 muestra el efecto de la tensión del anillo en las frecuencias de estiramiento C=O de lactonas y lactamas.

Nitrilos Los nitrilos muestran una absorción de estiramiento del C≡N característica en 2200 cm⁻¹ en el espectro de infrarrojo. Esta absorción puede distinguirse de la absorción C≡C del alquino por dos características: Los nitrilos por lo general absorben a frecuencias ligeramente *más altas* que 2200 cm⁻¹ (a la izquierda de 2200 cm⁻¹), mientras que los alquinos por lo general absorben a frecuencias ligeramente *más bajas* que 2200 cm⁻¹; y las absorciones de los nitrilos por lo general son más intensas debido a que el enlace triple C≡N es más polar que el enlace triple C≡C del alquino.

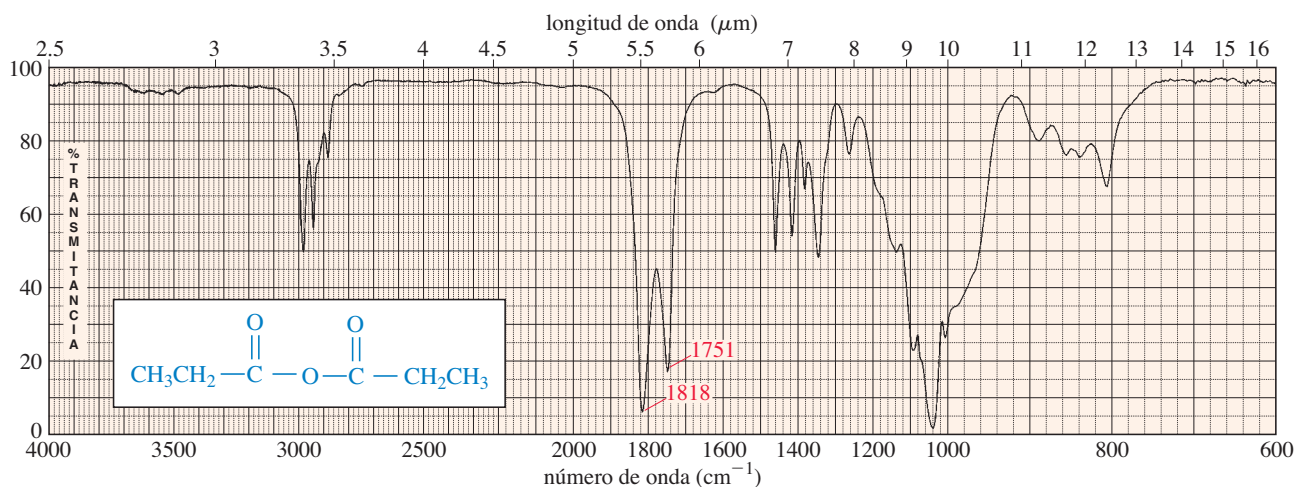
El espectro de IR del butironitrilo aparece en la figura 12-14 (página 531 del volumen 1). Observe la absorción intensa de estiramiento del enlace triple a 2249 cm⁻¹. El espectro de IR del hexanonitrilo (compuesto 3, página 536) muestra el estiramiento C≡N a 2246 cm⁻¹.

Haluros de ácido y anhídridos Los haluros de ácido y los anhídridos son raramente aislados como compuestos desconocidos; pero se usan como reactivos e intermediarios, y la espectroscopia infrarroja puede confirmar que un ácido ha sido convertido a un cloruro de ácido o a un anhídrido puro. La vibración de estiramiento del grupo carbonilo de un cloruro de ácido ocurre a una frecuencia alta, 1800 cm⁻¹.

Los anhídridos producen *dos* absorciones de estiramiento del grupo carbonilo, una en 1800 cm⁻¹ y en 1750 cm⁻¹. La figura 21-6 muestra el espectro del anhídrido propiónico con absorciones del grupo carbonilo a 1818 y 1751 cm⁻¹.

Consejo para resolver problemas

Las absorciones presentadas en la tabla 21-3 con frecuencia son la mejor información espectroscópica disponible para determinar el grupo funcional de un derivado de un ácido desconocido.

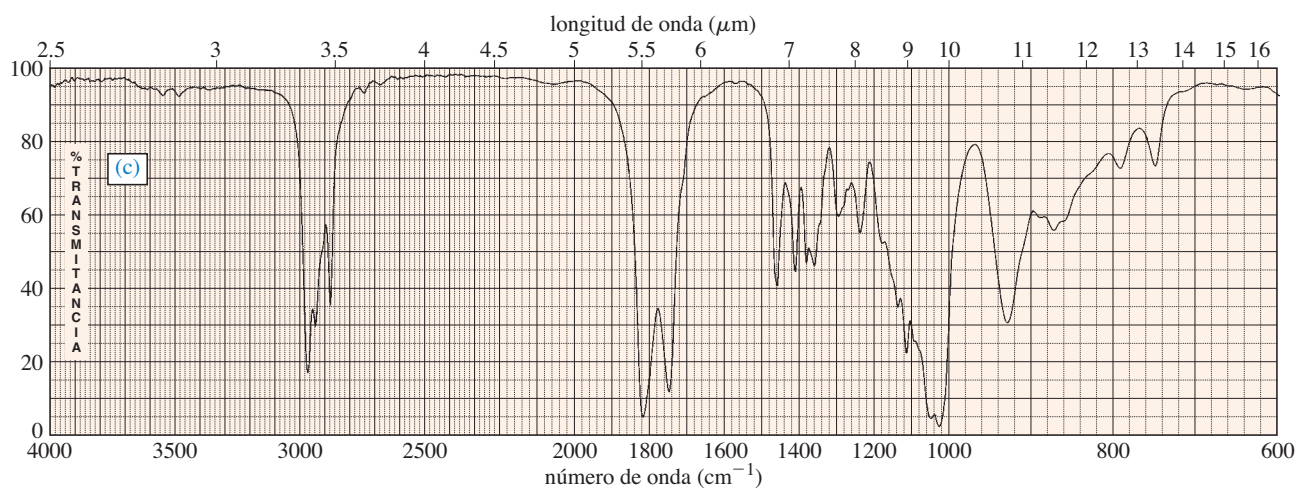
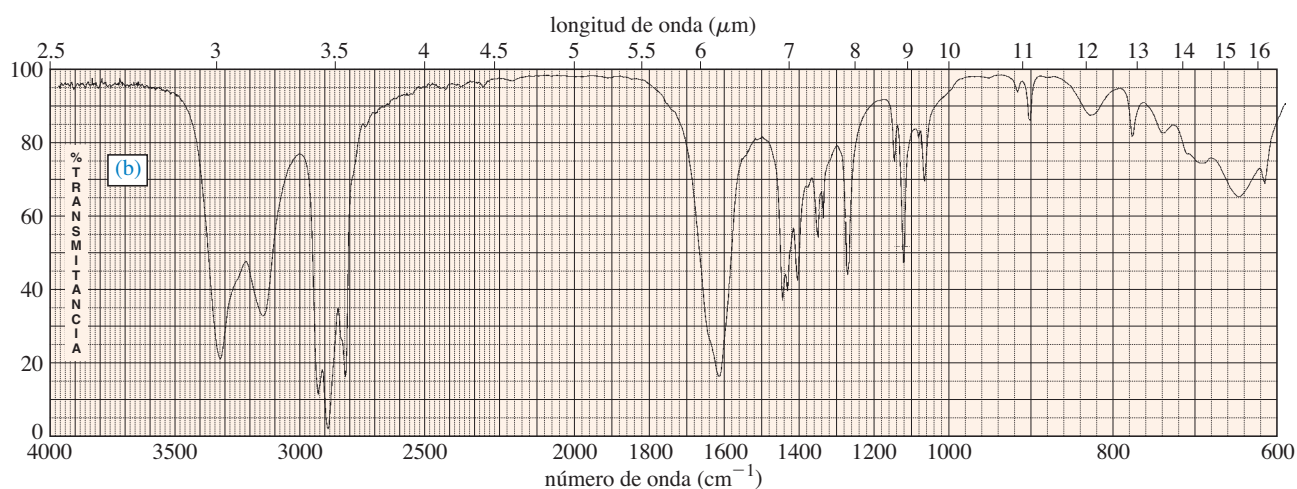
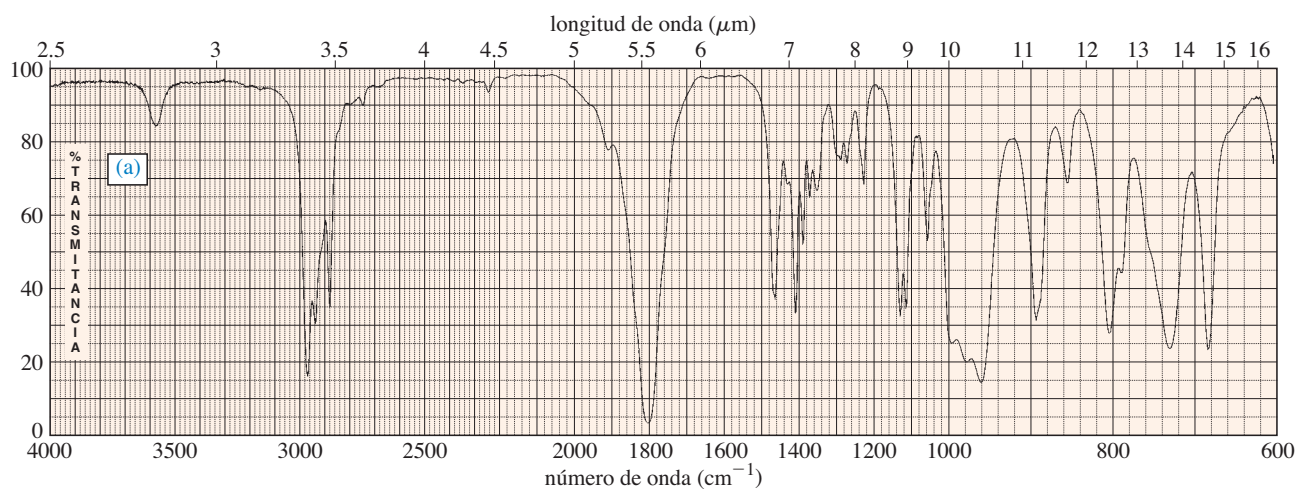


■ FIGURA 21-6

Espectro de infrarrojo del anhídrido propiónico, mostrando las absorciones de estiramiento C=O a 1818 y 1751 cm⁻¹.

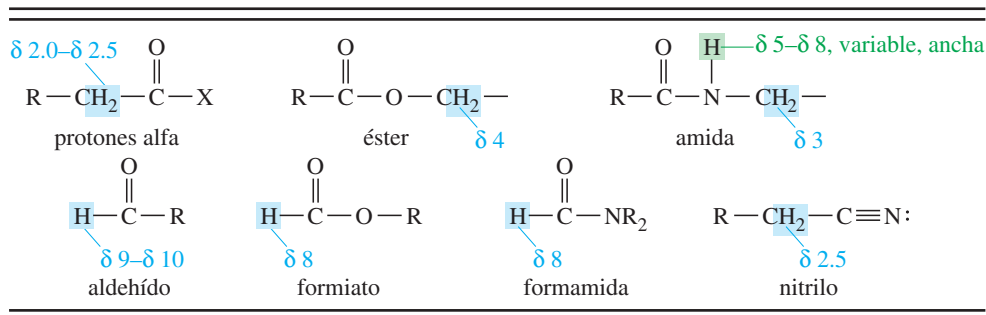
PROBLEMA 21-4

Los espectros de IR mostrados a continuación pueden ser de un ácido carboxílico, un éster, una amida, un nitrilo, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. Determine el grupo funcional presente para cada espectro y presente las frecuencias específicas usadas para tomar su decisión.



■ FIGURA 21-7

Absorciones comunes de los derivados de ácido en el espectro de RMN de protón.



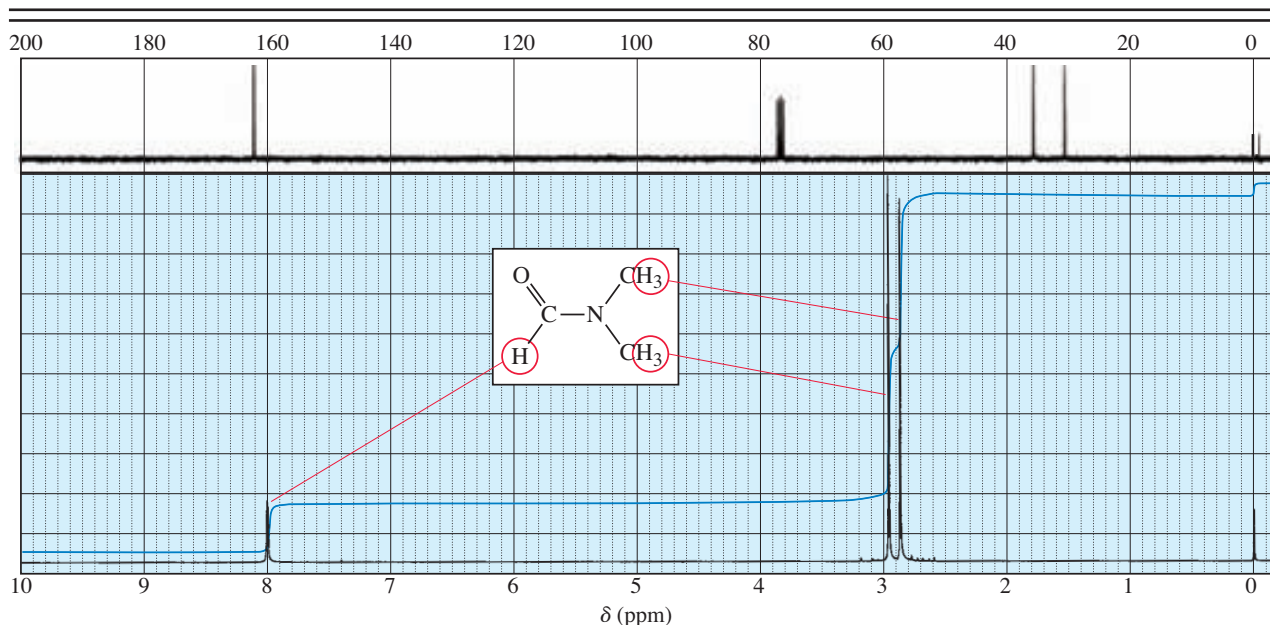
21-4B Espectroscopia de RMN

La espectroscopia de RMN de los derivados de ácido es complementaria a la espectroscopia de IR. En la mayoría de los casos, el espectro de IR proporciona información acerca de los grupos funcionales, mientras que la RMN proporciona información acerca de los grupos alquilo. En muchos casos, la combinación de IR y de RMN proporciona la información suficiente para determinar la estructura de un compuesto.

RMN de protón Los desplazamientos químicos de los protones presentes en los derivados de ácido son cercanos a los protones similares en las cetonas, aldehídos, alcoholes y aminas (figura 21-7). Por ejemplo, los protones alfa a un grupo carbonilo presentan señales entre $\delta 2.0$ y $\delta 2.5$ si el grupo carbonilo es parte de una cetona, aldehído, ácido, éster o amida. Los protones del carbono base de un alcohol transformado en un éster o los protones del carbono base de una amina transformada en una amida producen señales similares a las del espectro del alcohol o amina precursores.

Las señales para los protones N—H de una amida pueden ser anchas, apareciendo entre $\delta 5$ y $\delta 8$, dependiendo de la concentración y el disolvente. La figura 13-37 (página 595) muestra el espectro de RMN de una amida con una absorción N—H ancha. El protón del *formilo* del grupo carbonilo de un éster formiato o de una formamida se parece al protón de un aldehído, pero está ligeramente más protegido y aparece en $\delta 8$. En un nitrilo, los protones en el átomo de carbono α aparecen en $\delta 2.5$, similar a los protones α de un grupo carbonilo.

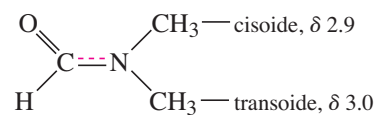
El espectro de RMN de la *N,N*-dimetilformamida (figura 21-8) muestra el protón del formilo ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$) en $\delta 8$. Los dos grupos metilo aparecen como dos singletes (no como un



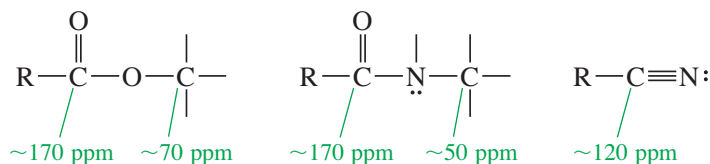
■ FIGURA 21-8

Los espectros de RMN de protón y de carbono de la *N,N*-dimetilformamida muestran dos singletes para los grupos metilo como resultado de la rotación impedida alrededor del enlace amida. En ambos espectros el grupo metilo que es transoide al grupo carbonilo aparece a campo más bajo que el grupo metilo cisoido.

doblete debido a un desdoblamiento espín-espín) entre δ 2.9 y δ 3.0. Los dos singletes resultan de la rotación impedida alrededor del enlace amida. Los grupos metilo cisoide y transoide se interconvierten lentamente con respecto a la escala de tiempo de la RMN.



RMN de carbono Los carbonos del grupo carbonilo de los derivados de ácido aparecen a desplazamientos entre 170 y 180 ppm, ligeramente más protegidos que los carbonos del grupo carbonilo de las cetonas y aldehídos. Los átomos de carbono α absorben entre 30 y 40 ppm. Los carbonos con hibridación sp^3 enlazados al oxígeno en los ésteres absorben entre 60 y 80 ppm, y aquellos enlazados al nitrógeno en las amidas absorben entre 40 y 60 ppm. El carbono del grupo ciano de un nitrilo absorbe a 120 ppm.



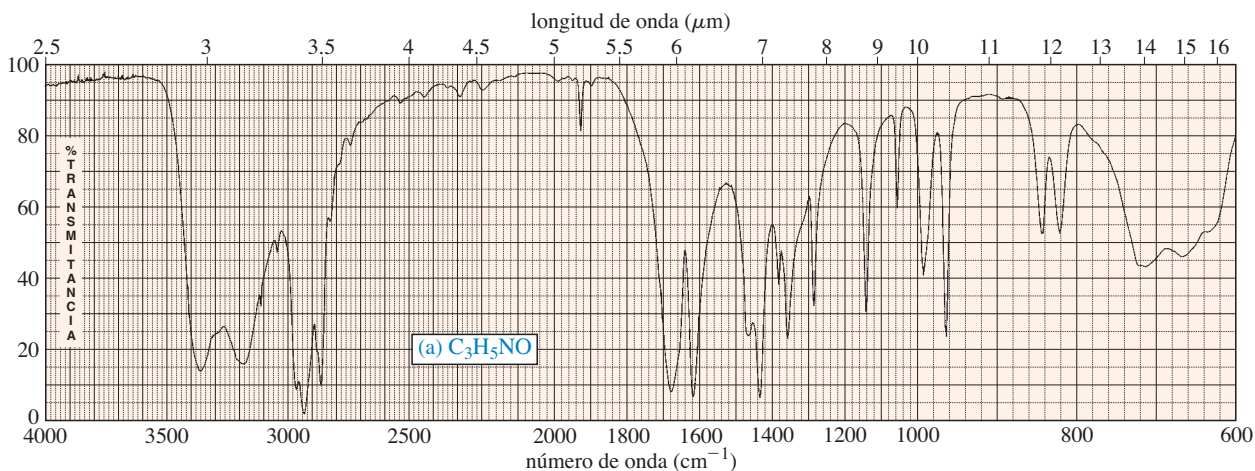
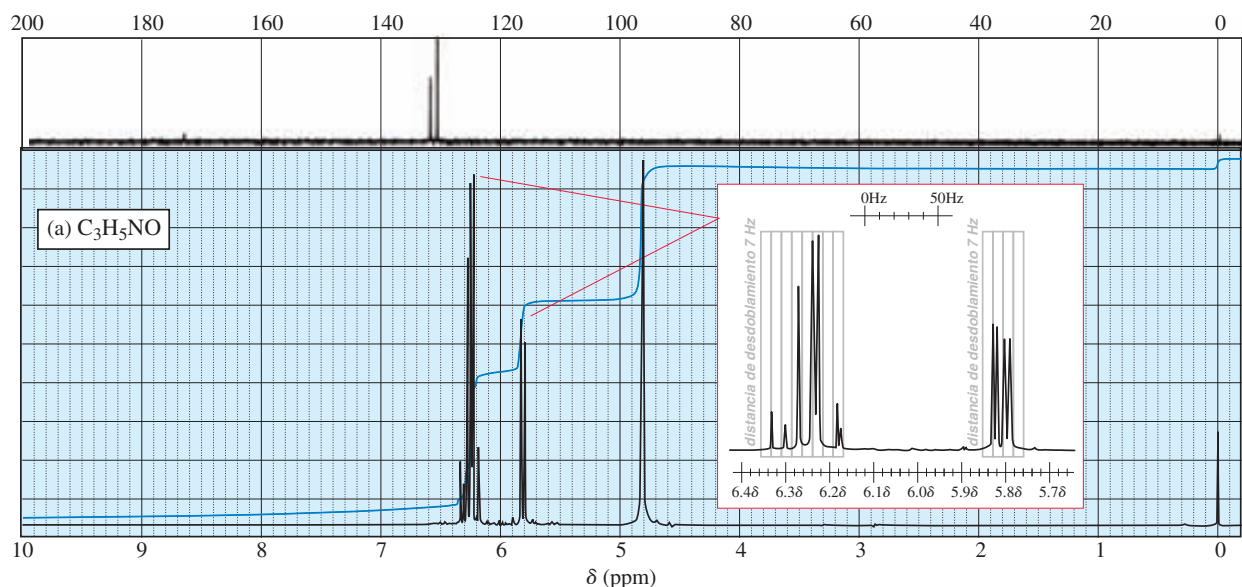
La figura 21-8 también muestra el espectro de RMN de carbono de la *N,N*-dimetilformamida (DMF). Observe el átomo de carbono del grupo carbonilo a 162 ppm y los dos carbonos de los metilos cisoide y transoide a 31 y 36 ppm, respectivamente.

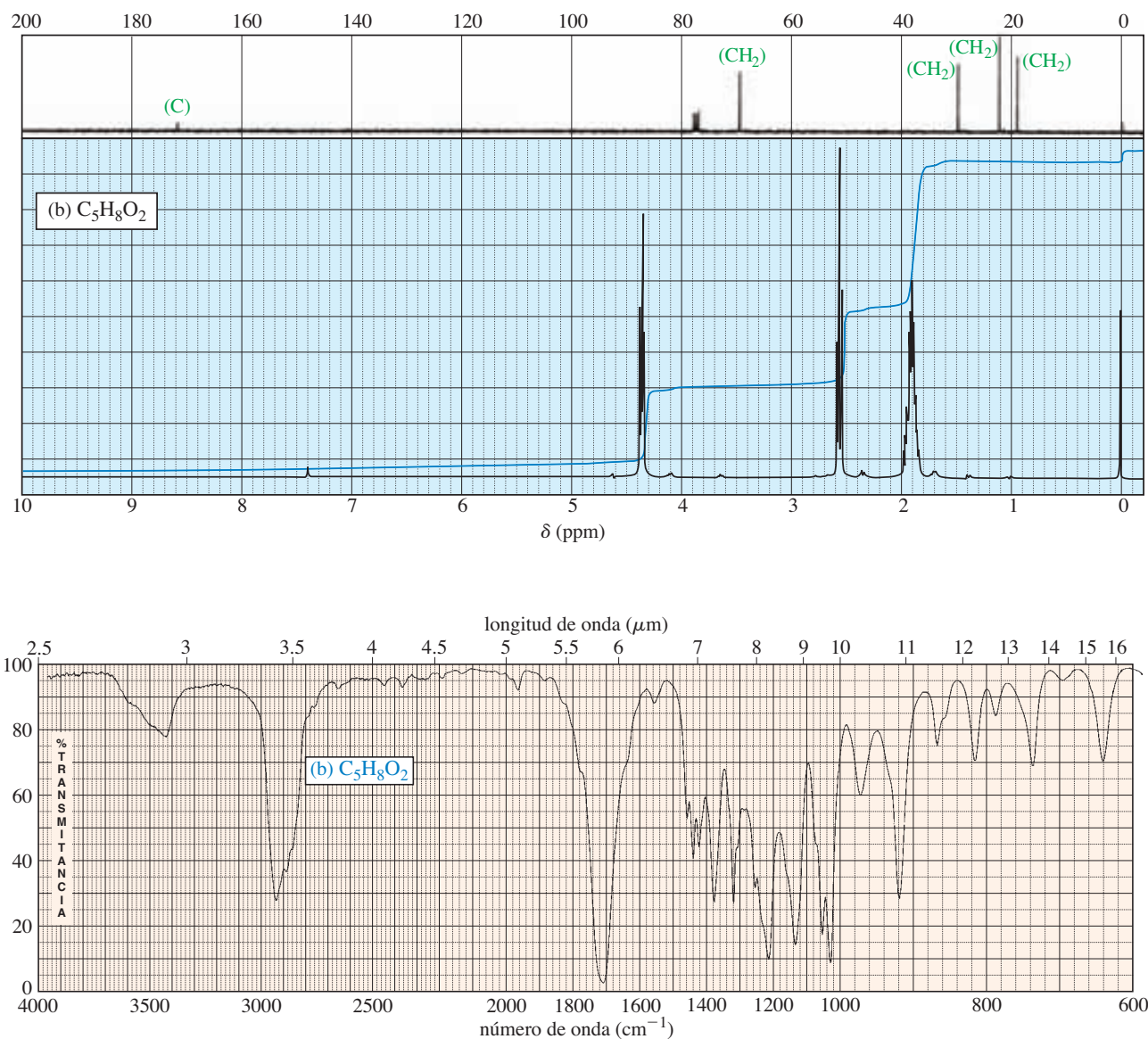
PROBLEMA 21-5

Para cada conjunto de espectros de IR y de RMN, determine la estructura de los compuestos desconocidos. Explique cómo propondría la estructura que corresponda con los espectros.

(a) $\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}$

(b) $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$





21-5

Interconversión de los derivados de ácido por la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

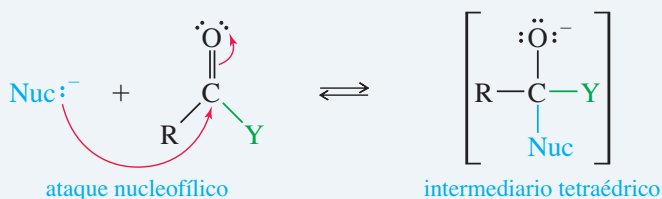
Avance Los derivados de ácido reaccionan con una amplia variedad de reactivos nucleofílicos en condiciones básicas y ácidas. La mayoría de estas reacciones involucran **sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo**, siguiendo mecanismos de reacción similares. En cada caso, se adicionan los reactivos nucleofílicos al grupo carbonilo para producir un intermediario tetraédrico, el cual elimina al grupo saliente para regenerar el grupo carbonilo. A través de este proceso de adición-eliminación, el reactivo nucleofílico sustituye al grupo saliente. En las secciones siguientes consideramos varios ejemplos de estas reacciones, primero en condiciones básicas y después en condiciones ácidas. En cada caso, observaremos las similitudes con otras reacciones que siguen esta misma vía de adición-eliminación.

Las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo también se llaman reacciones de **transferencia del grupo acilo** debido a que se transfiere el grupo acilo del grupo saliente al nucleófilo atacante. Lo que sigue es un **mecanismo de adición-eliminación** general para la sustitución nucleofílica de grupos acilo en condiciones básicas.

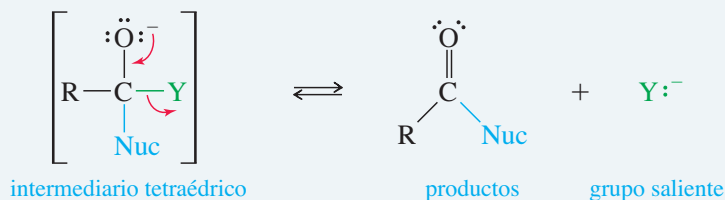
MECANISMO CLAVE 21-1

Mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica de grupos acilo

Paso 1: la adición del nucleófilo produce un intermediario tetraédrico.



Paso 2: la eliminación del grupo saliente regenera el grupo carbonilo.

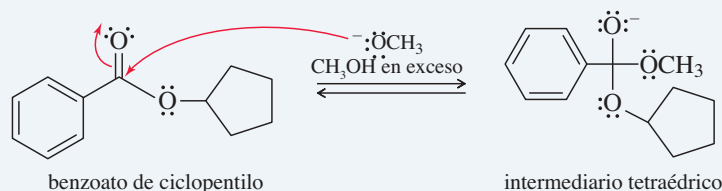


Consejo para resolver problemas

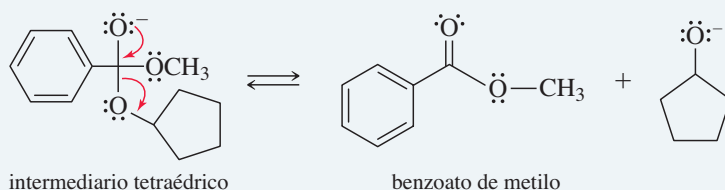
Este mecanismo aplica para la mayoría de las reacciones en este capítulo.

EJEMPLO: transesterificación catalizada por base de un éster, el benzoato de ciclopentilo.

Paso 1: la adición del nucleófilo produce un intermediario tetraédrico.



Paso 2: la eliminación del grupo saliente regenera el grupo carbonilo.



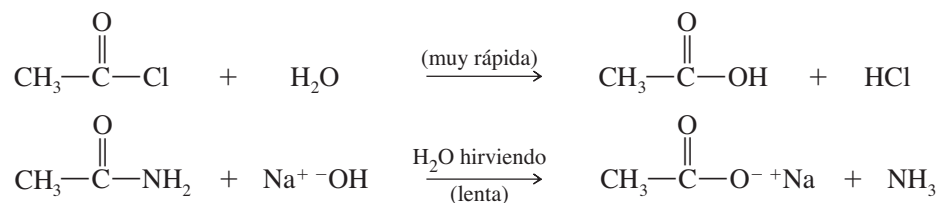
PREGUNTA: la reacción en el ejemplo anterior sólo necesita una cantidad catalítica del ion metóxido. Muestre cómo se regenera el catalizador.

Dependiendo del nucleófilo y el grupo saliente, podemos imaginar la conversión de cualquier derivado de ácido en otro cualquiera. Sin embargo, no todas estas reacciones son prácticas. Las reacciones favorables por lo general convierten un derivado de ácido más reactivo en uno menos reactivo. La predicción de estas reacciones requiere un conocimiento de la reactividad relativa de los derivados de ácido.

21-5A Reactividad de los derivados de ácido

Los derivados de ácido difieren en gran medida en su reactividad hacia la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Por ejemplo, el cloruro de acetilo reacciona con agua en una reacción

exotérmica violenta, mientras la acetamida es estable en agua hirviendo. La acetamida se hidroliza sólo por ebullición con un ácido o con una base fuerte por varias horas.

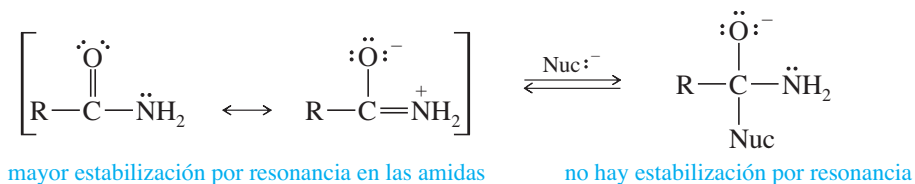


La reactividad de los derivados de ácido hacia el ataque nucleofílico depende de su estructura y de la naturaleza del nucleófilo atacante. En general, la reactividad sigue este orden:

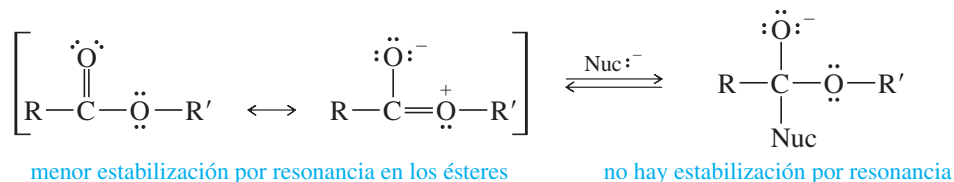
Reactividad	Derivado	Grupo saliente	Basicidad
más reactivo	cloruro	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$	Cl^-
	anhídrido	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	$^-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$
	éster	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$	$^-\text{O}-\text{R}'$
	amida	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	$^-\text{NH}_2$
menos reactivo	carboxilato	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}^-$	$-$

Este orden de reactividad se debe en parte a la basicidad de los grupos salientes. Las bases fuertes no son buenos grupos salientes y la reactividad de los derivados disminuye a medida que los grupos salientes se vuelven más básicos.

La estabilización por resonancia también afecta la reactividad de los derivados de ácido. Por ejemplo, en las amidas, se pierde la estabilización por resonancia cuando ocurre un ataque nucleofílico.

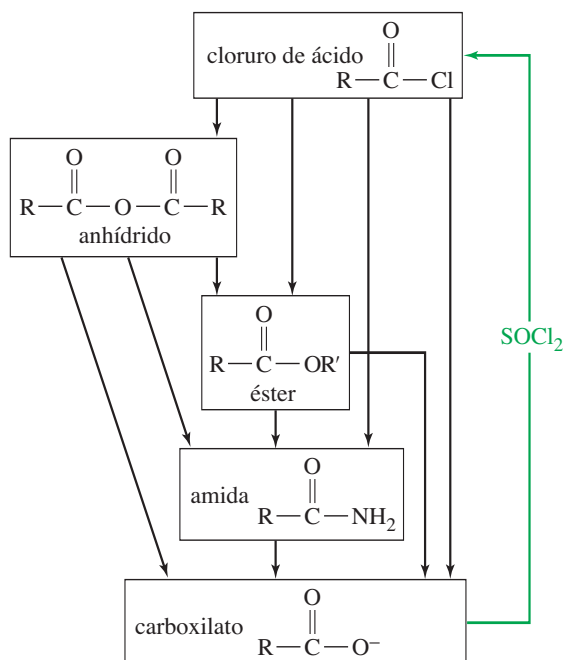


Una estabilización menor está presente en los ésteres.



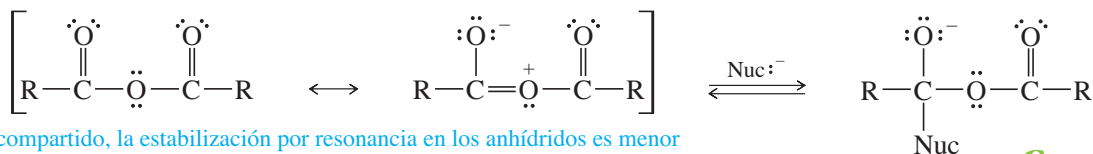
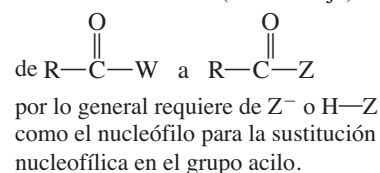
La estabilización por resonancia de un anhídrido es como la de un éster, pero la estabilización se comparte entre dos grupos carbonilo. Cada grupo carbonilo recibe menos estabilización que el grupo carbonilo del éster.

Interconversiones de derivados de ácido



■ FIGURA 21-9

Los derivados de ácido más reactivos se convierten con facilidad en los derivados menos reactivos. Una reacción “favorable” (cuesta abajo)



Hay una estabilización pequeña por resonancia en un cloruro de ácido, y éste es bastante reactivo.

En general, podemos llevar a cabo con más facilidad sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo que convertir derivados más reactivos en menos reactivos. Por tanto, un cloruro de ácido se convierte con facilidad en un anhídrido, en un éster o en una amida. Un anhídrido se convierte con facilidad en un éster o en una amida. Un éster se convierte con facilidad en una amida, pero una amida puede solamente hidrolizarse al ácido o al ion carboxilato (en condiciones básicas). La figura 21-9 resume de manera gráfica estas conversiones. Observe que el cloruro de tionilo (SOCl_2) convierte a un ácido en su derivado más reactivo, el cloruro de ácido (sección 20-15).

A medida que estudiemos estas conversiones de derivados de ácido, podrá parecerse que están involucrados muchos mecanismos individuales. Pero todos esos mecanismos son variaciones de un solo tema: el mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo (mecanismo clave 21-1). Esas reacciones difieren sólo en la naturaleza del nucleófilo, el grupo saliente y las transferencias de protones necesarios antes o después de la sustitución real. A medida que estudiemos estos mecanismos, veremos esas diferencias y no será necesario aprenderse cada mecanismo específico.

21-5B Interconversiones favorables de los derivados de ácido

Los cloruros de ácido son los derivados de ácido más reactivos, por lo que se convierten con facilidad en cualquiera de los otros derivados de ácido. Los cloruros de ácido se usan con frecuencia para sintetizar anhídridos, ésteres y amidas. Los cloruros de ácido reaccionan con ácidos carboxílicos (o sus sales, los carboxilatos) para formar anhídridos. Cualquiera de los dos átomos de oxígeno del ácido puede atacar el grupo carbonilo muy electrofílico del cloruro de ácido para formar un intermediario tetraédrico. La pérdida del ion cloruro y un protón produce el anhídrido.

Consejo para resolver problemas

Casi todas las reacciones en este capítulo son sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo que siguen el mecanismo de adición-eliminación en condiciones ácidas o básicas.

En condiciones básicas, el nucleófilo ataca al carbono del grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Después el intermediario elimina al grupo saliente para regenerar el grupo carbonilo.

En condiciones ácidas, el catalizador ácido protona al oxígeno del grupo carbonilo por lo que se puede adicionar un nucleófilo débil sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo. En la mayoría de los casos, el grupo saliente se protona antes de que salga, por lo que sale como una base débil en lugar que como una base fuerte.

Use estas dos condiciones de reacción y trate de reconocer cuándo se emplea cada una. Ésta es una mejor estrategia que tratar de memorizar los mecanismos individuales.

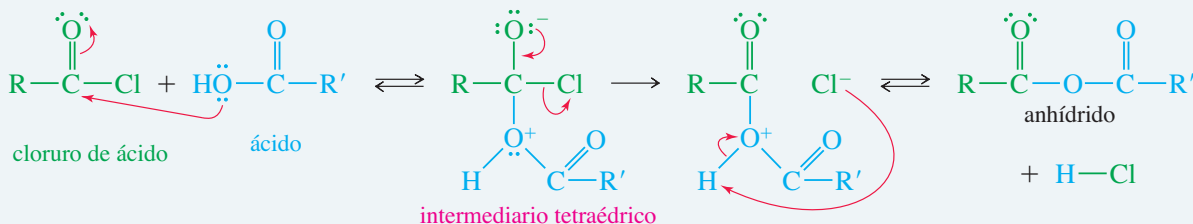
MECANISMO 21-2 Conversión de un cloruro de ácido en un anhídrido

Este mecanismo sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar el producto final.

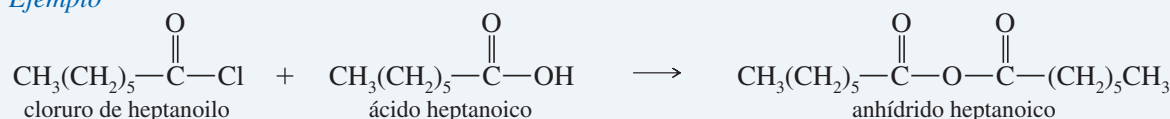
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo



Los cloruros de ácido reaccionan con rapidez con los alcoholes para producir ésteres en una reacción muy exotérmica. Esta reacción requiere como precaución mantener la temperatura baja para evitar la deshidratación del alcohol.

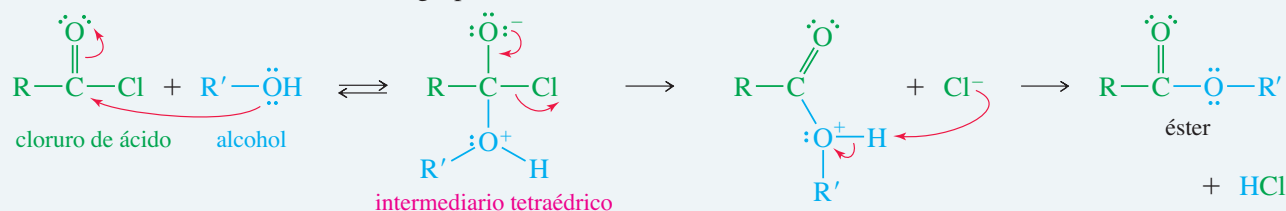
MECANISMO 21-3 Conversión de un cloruro de ácido en un éster

Ésta es otra reacción que sigue el mecanismo de adición-eliminación general, terminando con la pérdida de un protón para formar el producto final.

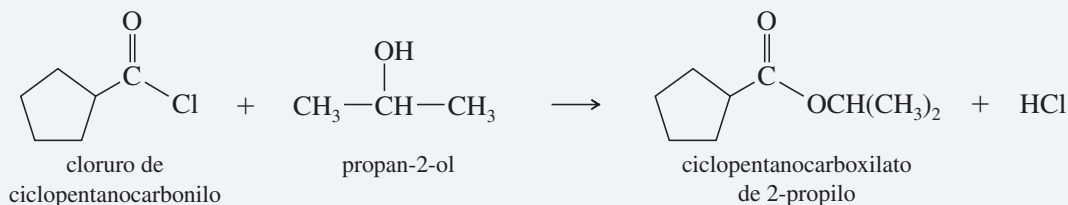
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo



Los cloruros de ácido reaccionan con rapidez con amoníaco y aminas para formar amidas. El HCl generado por la reacción puede protonar a la amina usada como materia prima, por lo que se requiere un exceso de la amina, 2 moles. De manera alterna, una base como la piridina o el NaOH puede adicionarse junto con la amina para neutralizar el HCl y evitar el uso de un gran exceso de la amina.

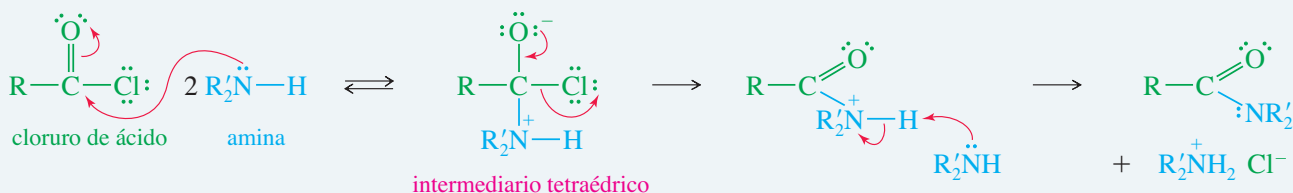
MECANISMO 21-4 Conversión de un cloruro de ácido en una amida

Esta reacción también sigue los pasos del mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

Paso 1: adición del nucleófilo.

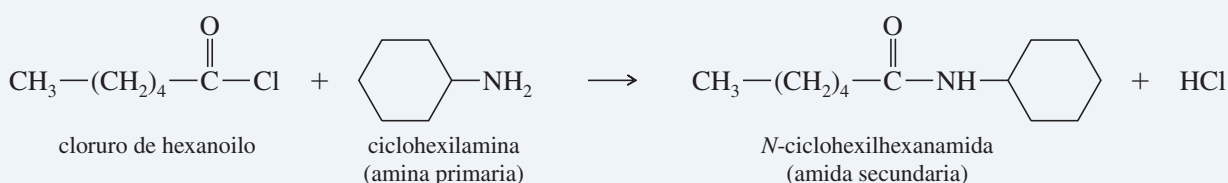
Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



La reacción de un cloruro de ácido con amoníaco forma una amida primaria. Con una amina primaria, esta reacción produce una amida secundaria; y con una amina secundaria, produce una amida terciaria.

Ejemplo



Los anhídridos de ácido no son tan reactivos como los cloruros de ácido, pero están todavía activados hacia la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Un anhídrido reacciona con un alcohol para formar un éster. Observe que una de las dos unidades de ácido del anhídrido se elimina como el grupo saliente.

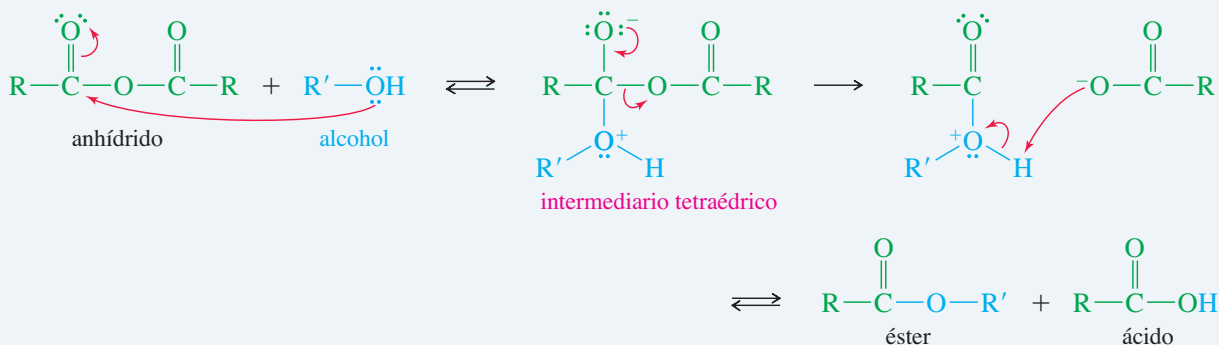
MECANISMO 21-5 Conversión de un anhídrido de ácido en un éster

Esta reacción sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar el éster.

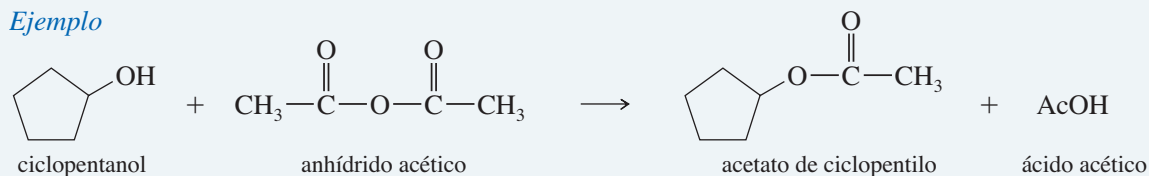
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo



Los anhídridos reaccionan con rapidez con el amoníaco y con las aminas. La reacción de un anhídrido con amoníaco forma una amida primaria. Un anhídrido reacciona con una amina primaria para formar una amida secundaria, y con una amina secundaria para formar una amida terciaria.

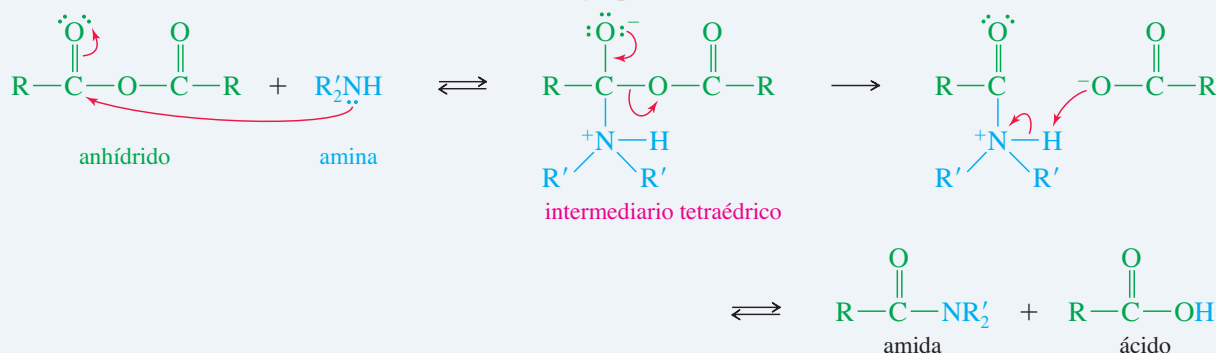
MECANISMO 21-6 Conversión de un anhídrido de ácido en una amida

Esta reacción sigue el mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

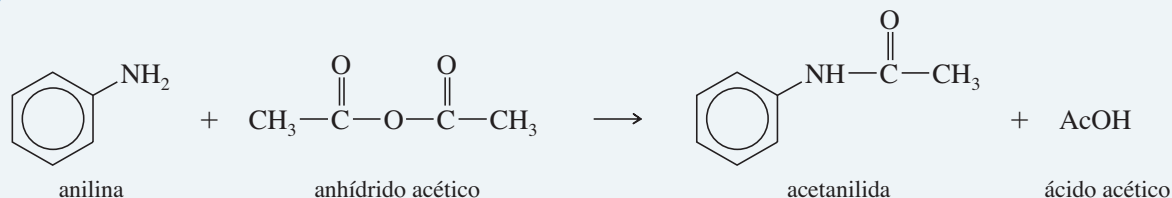
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo



Los ésteres son menos reactivos que los anhídridos, pero pueden convertirse en amidas por medio del calentamiento con amoníaco o con una amina. A esta reacción se le llama **amonólisis**, que significa “lisis (ruptura) por una amina”. La amonólisis con amoníaco forma amidas primarias. Las aminas primarias reaccionan para formar amidas secundarias y las aminas secundarias reaccionan (con frecuencia lentamente) para formar amidas terciarias. En cada caso, el grupo acilo del éster se transfiere del átomo de oxígeno del alcohol al átomo de nitrógeno de la amina.

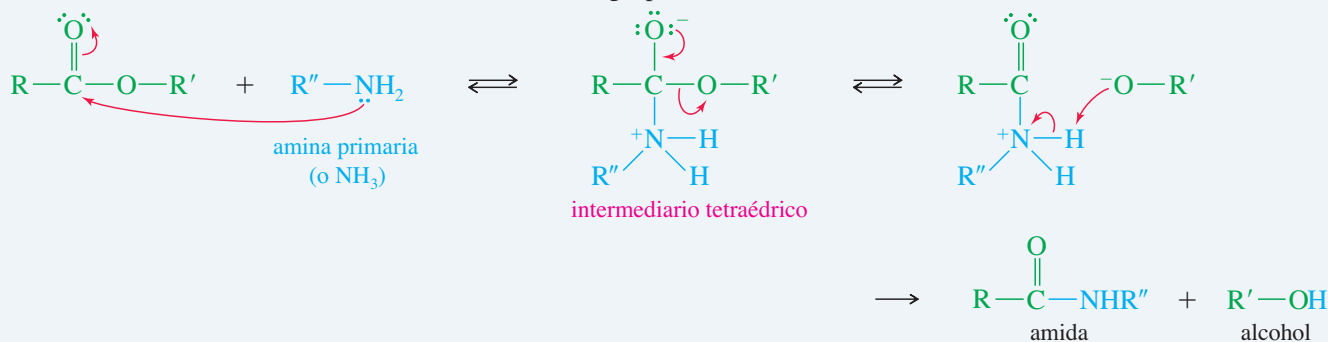
MECANISMO 21-7 Conversión de un éster en una amida (amonólisis de un éster)

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la pérdida de un protón para formar la amida.

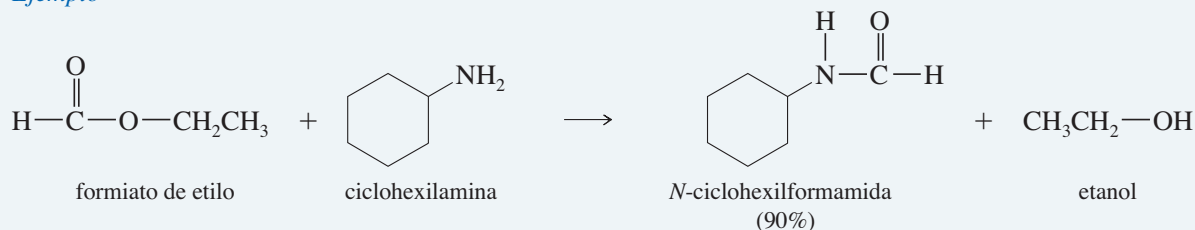
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo

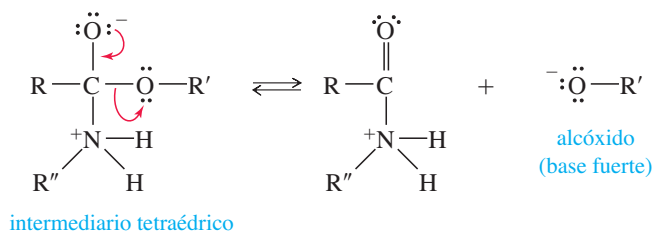


PROBLEMA 21-6

- Proponga un mecanismo para la reacción del alcohol bencílico con cloruro de acetilo para formar acetato de bencilo.
- Proponga un mecanismo para la reacción del ácido benzoico con cloruro de acetilo para formar anhídrido acético benzoico.
- Proponga un *segundo* mecanismo para la reacción de ácido benzoico con cloruro de acetilo para formar anhídrido acético benzoico. Esta vez, deje que sea el *otro* oxígeno del ácido benzoico el que actúe como el nucleófilo atacante al grupo carbonilo del cloruro de acetilo. Debido a que la transferencia de protones es rápida entre estos átomos de oxígeno, es difícil diferenciar entre estos dos mecanismos de manera experimental.
- Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con anhídrido acético para formar acetanilida.
- Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con acetato de etilo para formar acetanilida. ¿Cuál es el grupo saliente en su mecanismo propuesto? ¿Podría ser un buen grupo saliente para una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$?

21-5C Grupos salientes en sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo

La pérdida de un ion alcóxido como un grupo saliente en el segundo paso de la amonólisis de un éster podría asombrarle.



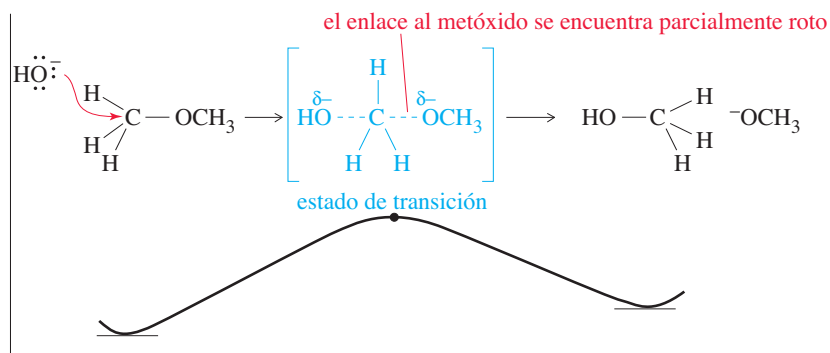
En nuestro estudio de la sustitución de alquilo y las reacciones de eliminación ($\text{S}_{\text{N}}1$, $\text{S}_{\text{N}}2$, E1, E2), explicamos que las bases fuertes como el hidróxido y el alcóxido son malos grupos salientes para estas reacciones. La figura 21-10 compara el mecanismo de adición-eliminación sobre el grupo acilo con el mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$. Las diferencias en el mecanismo explican por qué las bases fuertes pueden actuar como grupos salientes en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo, aun cuando no pueden hacerlo en la sustitución al alquilo.

El mecanismo de un solo paso de la reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ no es muy endotérmico o exotérmico. El enlace del grupo saliente se encuentra parcialmente roto en el estado de transición, por lo que la rapidez de reacción es sensible a la naturaleza del grupo saliente. Con un mal grupo saliente como el alcóxido, esta reacción es bastante lenta.

En la sustitución en el grupo acilo, el grupo saliente sale en un segundo paso independiente. Este segundo paso es muy exotérmico y el postulado de Hammond (sección 4-14) predice que el estado de transición es parecido al del reactivo: el intermediario tetraédrico. En este estado de transición, el enlace al grupo saliente apenas comienza a romperse. La energía del estado de transición (y por tanto la rapidez de reacción) no es muy sensible a la naturaleza del grupo saliente.

Consejo para resolver problemas

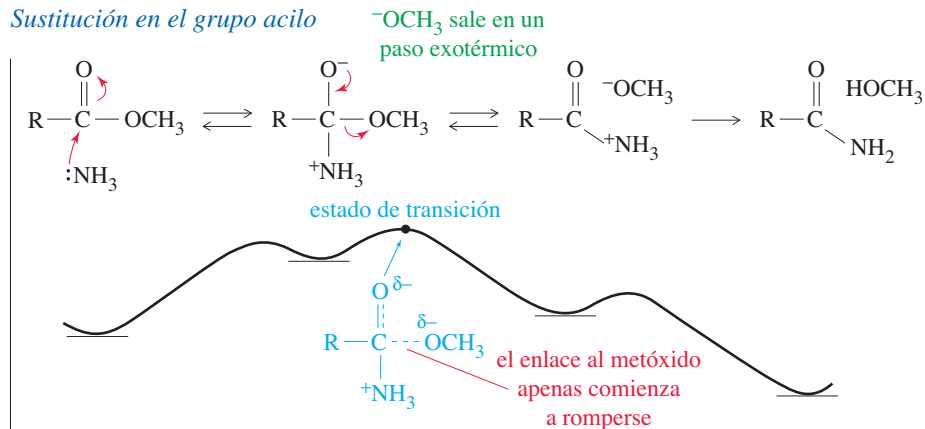
Una base fuerte puede actuar como un grupo saliente si ésta sale en un paso muy exotérmico, por lo general convirtiendo un intermediario inestable con carga negativa en una molécula estable.

S_N2 

■ FIGURA 21-10

Comparación de las reacciones S_N2 y de adición-eliminación en el grupo acilo con metóxido como el grupo saliente. En la S_N2 que es concertada, el metóxido sale en un paso ligeramente endotérmico y el enlace al metóxido se rompe en gran medida en el estado de transición. En la sustitución en el grupo acilo, el metóxido sale en un segundo paso exotérmico con un estado de transición parecido al reactivo: El enlace al metóxido apenas comienza a romperse en el estado de transición.

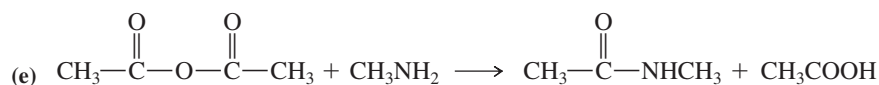
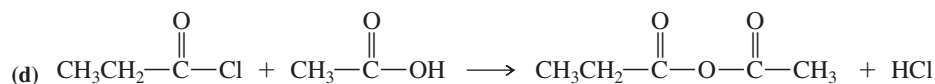
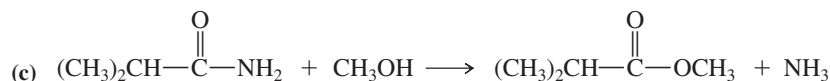
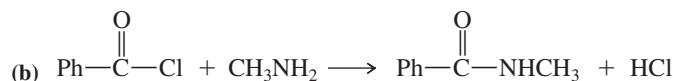
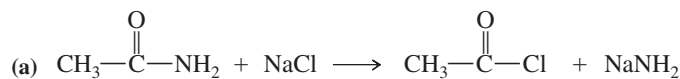
Sustitución en el grupo acilo



La sustitución nucleofílica en el grupo acilo es nuestro primer ejemplo de una reacción con bases fuertes como grupos salientes. Explicaremos muchos ejemplos adicionales de tales reacciones. En general, una base fuerte puede actuar como un grupo saliente si éste sale en un paso muy exotérmico, por lo general convirtiendo un intermediario inestable con carga negativa en una molécula estable.

PROBLEMA 21-7

¿Cuál de las siguientes reacciones propuestas podría llevarse a cabo con rapidez en condiciones moderadas?



PROBLEMA 21-8

Muestre cómo podría sintetizar los siguientes ésteres a partir de los cloruros de acilo y alcoholes apropiados.

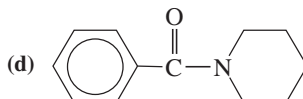
- (a) propionato de etilo (b) 3-metilhexanoato de fenilo
 (c) benzoato de bencilo (d) ciclohexanocarboxilato de ciclopropilo
 (e) acetato de *ter*-butilo (f) succinato de dialilo

PROBLEMA 21-9

Muestre cómo podría sintetizar las siguientes amidas a partir de los cloruros de acilo y aminas apropiados.

- (a) *N,N*-dimetilacetamida (b) acetanilida (PhNHCOCH_3)

- (c) ciclohexanocarboxamida

**PROBLEMA 21-10**

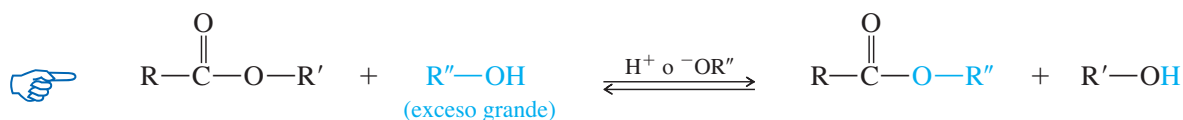
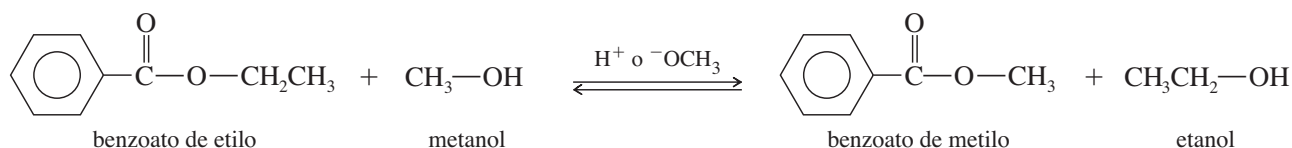
- (a) Muestre cómo podría usar anhídrido acético y un alcohol o amina apropiados para sintetizar (i) acetato de bencilo, (ii) *N,N*-dietilacetamida.
 (b) Proponga un mecanismo para cada síntesis del inciso (a).

PROBLEMA 21-11

Proponga un mecanismo para la reacción del acetato de bencilo con metilamina. Señale el nucleófilo atacante y el grupo saliente, y dibuje el estado de transición en el cual se muestre la eliminación del grupo saliente.

21-6**Transesterificación**

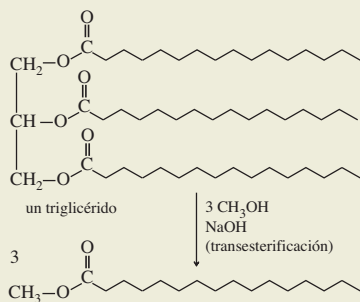
Los ésteres experimentan **transesterificación**, en la cual un grupo alcoxi se sustituye por otro, en condiciones ácidas o básicas. Cuando un éster de un alcohol se trata con un alcohol diferente en presencia de ácido o base, los dos grupos alcohol pueden intercambiarse. Resulta un equilibrio y el equilibrio puede conducir hacia el éster deseado usando un gran exceso del alcohol deseado o eliminando el otro alcohol.

Transesterificación*Ejemplo*

La transesterificación es posiblemente el mejor y más sencillo ejemplo de los mecanismos de sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido o por una base, debido a que éste es un equilibrio reversible con mecanismos idénticos para las reacciones directa e inversa.

La transesterificación catalizada por base es el proceso que convierte los residuos de aceite de cocina en combustible biodiesel. La mayoría de los motores a base de diesel pueden funcionar con aceite de cocina una vez que está caliente, pero el aceite de cocina no es lo suficientemente volátil para encender un motor a base de diesel si está frío.

Las grasas y aceites son triésteres del glicerol (**triglicéridos**), con tres ácidos grasos de cadena larga que proporcionan a la molécula una masa molecular alta y volatilidad baja. La transesterificación catalizada por base (usando el metanol como el alcohol y NaOH como el catalizador) convierte las grasas y los aceites en los ésteres de metilo de los tres ácidos grasos individuales. Con masas moleculares de alrededor de un tercio del triglicérido original, estos ésteres de metilo son más volátiles y funcionan bien en los motores a base de diesel. A la mezcla de ésteres de metilo de los ácidos grasos se le llama **biodiesel**.



La conversión de residuos de aceite de cocina en biodiesel es un ejemplo excelente del reciclaje químico convirtiendo un residuo en un producto valioso. Por otro lado, convertir grasas y aceites de grado alimentario nuevos en biodiesel es tecnológica y ecológicamente poco sólido. A falta de subsidios, la venta de los aceites de grado alimentario es varias veces mayor que el precio del combustible diesel. Las regulaciones que requiere el biodiesel en los combustibles han creado una gran demanda para los aceites vegetales, en especial el aceite de palma que ha fomentado la conversión de áreas enormes de selva tropical en plantaciones de aceite de palma.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

En vez de sólo mostrar los mecanismos para la transesterificación catalizada por ácido y por base, vamos a considerar cómo se podrían trabajar estos mecanismos como en un problema.

Transesterificación catalizada por base

Primero considere la transesterificación catalizada por base del benzoato de etilo con metanol. Éste es un ejemplo clásico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo por el mecanismo de adición-eliminación. El ion metóxido es suficientemente nucleofílico para atacar al grupo carbonilo del éster. El ion etóxido actúa como un grupo saliente en un segundo paso muy exotérmico.



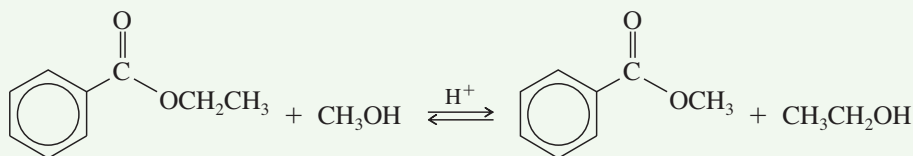
Ahora proponga un mecanismo catalizado por base para el problema 21-12.

PROBLEMA 21-12

Cuando el 4-hidroxibutirato de etilo se calienta en presencia de trazas de un catalizador básico (acetato de sodio), uno de los productos es una lactona. Proponga un mecanismo para la formación de esta lactona.

Transesterificación catalizada por ácido

La reacción catalizada por ácido sigue un mecanismo similar, pero es más complicado debido a la transferencia de protones adicional. Usamos un procedimiento paso a paso para proponer un mecanismo para la reacción siguiente, en la cual el metanol reemplaza al etanol.



1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y los productos, e identifique cuáles átomos de carbono en los productos provienen de los átomos de carbono de los reactivos.

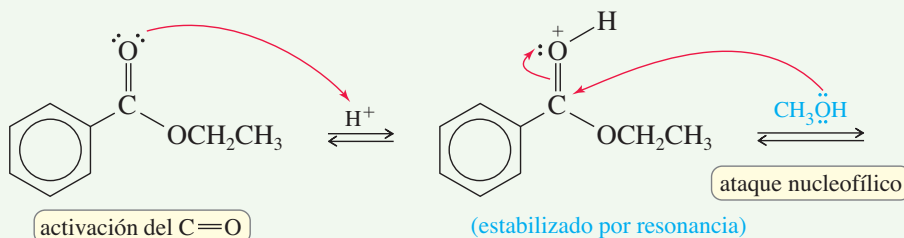
En este caso, un grupo etoxilo se reemplaza por un grupo metoxilo.

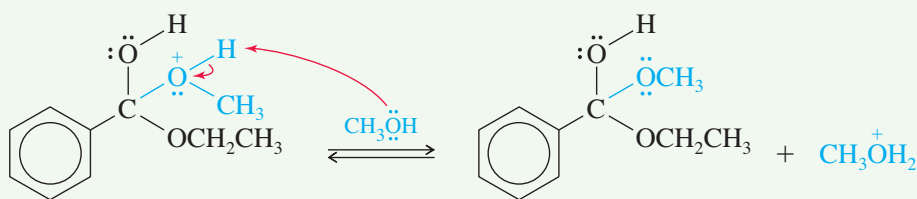
2. Considere si cualquiera de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin activarse. Si no es así, considere cómo uno de los reactivos que es una base de Lewis puede convertirse en un buen electrófilo por medio de la protonación.

El grupo carbonilo del éster no es un electrófilo lo suficientemente bueno para reaccionar con metanol. La protonación lo convierte en un buen electrófilo (mostrado en el paso 3).

3. Considere cómo un sitio nucleofílico de otro reactivo puede atacar a un buen electrófilo para formar un enlace presente en el producto.

El metanol tiene un átomo de oxígeno nucleofílico que puede atacar al grupo carbonilo activado para formar el nuevo enlace $\text{C}-\text{O}$ presente en el producto.



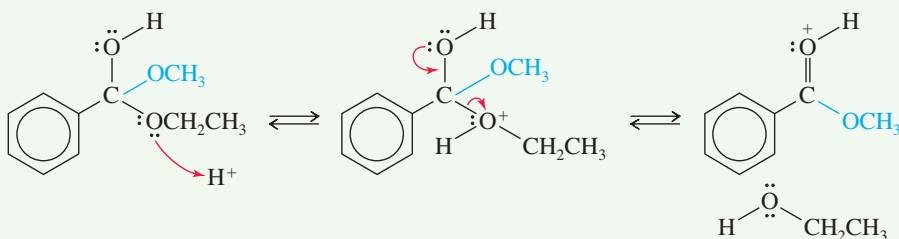


intermediario tetraédrico

4. Considere cómo el producto del ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

Lo importante aquí es romper enlaces, no formarlos. Debe eliminarse el grupo etoxilo (OCH_2CH_3). El mecanismo más común para la eliminación de un grupo en condiciones ácidas es protonándolo (para hacerlo un buen grupo saliente), y después eliminarlo. De hecho, la pérdida del grupo etoxilo es exactamente el mecanismo inverso usado para adicionar el grupo metoxilo.

La protonación prepara al grupo etoxilo como buen grupo saliente. Cuando sale el etanol, el producto obtenido es el producto final protonado.



5. Dibuje todos los pasos del mecanismo, usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones.

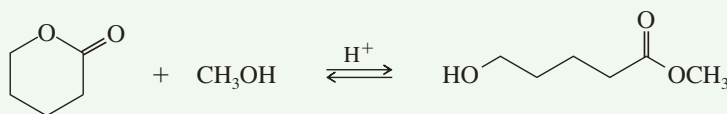
Una vez más, se proporciona este resumen para ayudarle a revisar el mecanismo.

PROBLEMA 21-13

Complete el mecanismo para esta transesterificación catalizada por ácido dibujando todos los pasos individuales. Dibuje todas las estructuras resonantes más importantes para cada intermediario que esté estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 21-14

Proponga un mecanismo para la siguiente transesterificación de apertura de anillo. Use el mecanismo del problema 21-13 como un modelo.



Consejo para resolver problemas

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácido por lo general difiere de la reacción catalizada por base en dos maneras principales:

1. El grupo carbonilo debe protonarse para activarlo hacia el ataque por un nucleófilo débil.
2. En condiciones ácidas, los grupos salientes están por lo general protonados, después se eliminan como moléculas neutras.

MECANISMO 21-8 Transesterificación

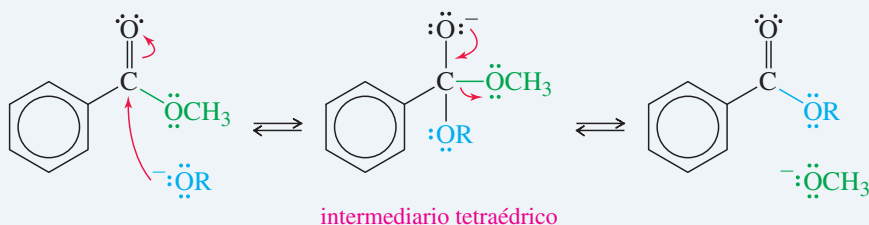
El siguiente es un resumen del mecanismo de transesterificación en condiciones básicas y ácidas.

Catalizada por base

La transesterificación catalizada por base es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo sencilla en dos pasos:

Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.



intermediario tetraédrico

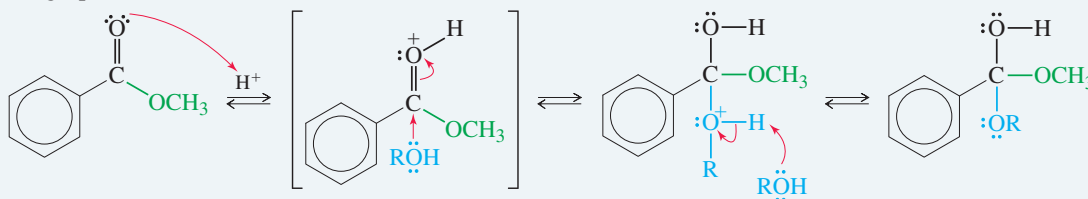
(Continúa)

Catalizada por ácido

La transesterificación catalizada por ácido requiere la transferencia de protones previa antes y después de los pasos principales. La reacción total tiene lugar en dos pasos. La primera mitad de la reacción involucra la adición del nucleófilo catalizada por ácido, y la segunda mitad involucra la eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

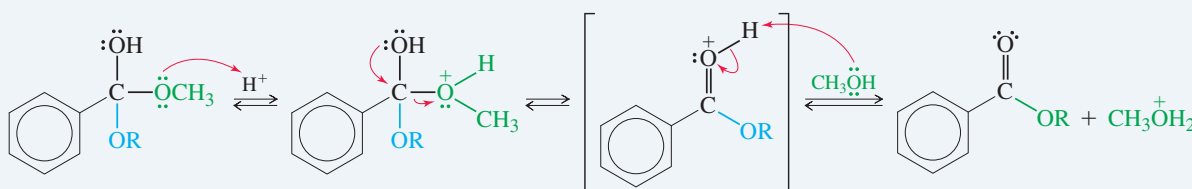
Primera mitad: adición del nucleófilo catalizada por ácido.

Paso 1: protonación **Paso 2:** ataque nucleofílico. **Paso 3:** desprotonación.
del grupo carbonilo.

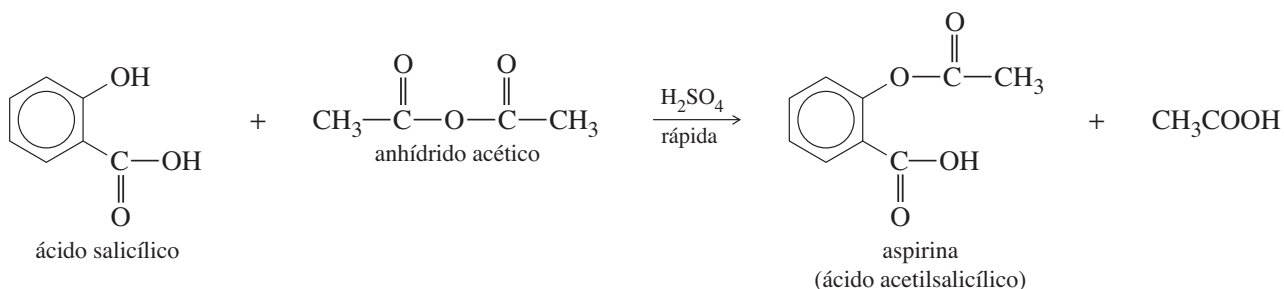


Segunda mitad: eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del grupo saliente. **Paso 2:** eliminación del grupo saliente. **Paso 3:** desprotonación.



Algunas reacciones que pueden realizarse como sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo en condiciones básicas en la actualidad funcionan mucho mejor con un catalizador ácido. Por ejemplo, la aspirina se prepara a partir del ácido salicílico y anhídrido acético. Cuando estos reactivos se mezclan, la reacción procede de manera lenta. La adición de una gota de ácido sulfúrico acelera la reacción, y se completa en uno o dos minutos.

**PROBLEMA 21-15**

- Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por ácido del ácido salicílico con anhídrido acético.
- Explique por qué una sola gota de ácido sulfúrico aumenta de forma drástica la rapidez de reacción.

21-7

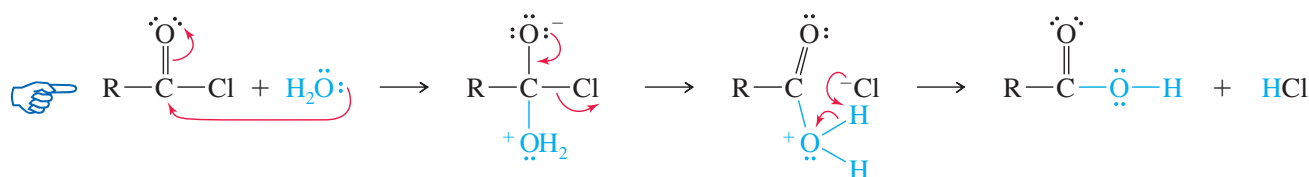
Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos

Todos los derivados de ácido se hidrolizan para formar ácidos carboxílicos. En la mayoría de los casos, la hidrólisis ocurre en condiciones ácidas o básicas. La reactividad de los derivados de ácido hacia la hidrólisis varía de los haluros de acilo muy reactivos a las amidas poco reactivas.

21-7A Hidrólisis de los haluros de ácido y anhídridos

Los haluros de ácido y los anhídridos son tan reactivos que se hidrolizan en condiciones neutras. La hidrólisis de un haluro de ácido o de un anhídrido es por lo general una reacción secundaria molesta que ocurre al exponerlos al aire húmedo. La hidrólisis puede evitarse almacenando los

haluros de ácido y los anhídridos en nitrógeno anhidro (seco) y usando disolventes anhidros (secos) y reactivos.



21-7B Hidrólisis de ésteres

La hidrólisis de un éster catalizada por ácido es simplemente la reacción inversa en el equilibrio de la esterificación de Fischer. La adición de agua en exceso conduce al equilibrio hacia el ácido y el alcohol.

La hidrólisis básica de ésteres, llamada **saponificación**, evita el equilibrio que se presenta en la esterificación de Fischer. El ion hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. La eliminación del ion alcóxido forma el ácido, y una transferencia de protón rápida produce el ion carboxilato y el alcohol. Esta transferencia de protón tan exotérmica conduce a la **saponificación** hasta su terminación. Se consume un mol completo de la base para desprotonar el ácido.

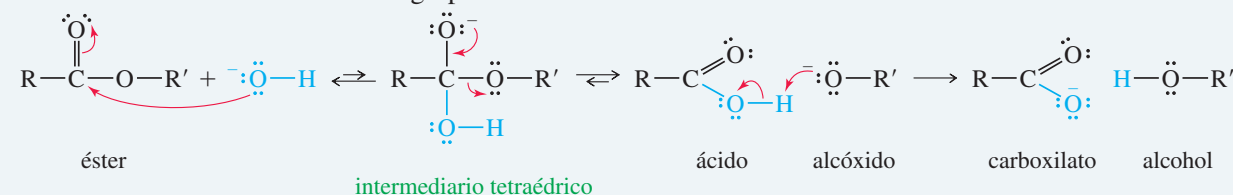
MECANISMO 21-9 Saponificación de un éster

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la transferencia de un protón para formar el producto final.

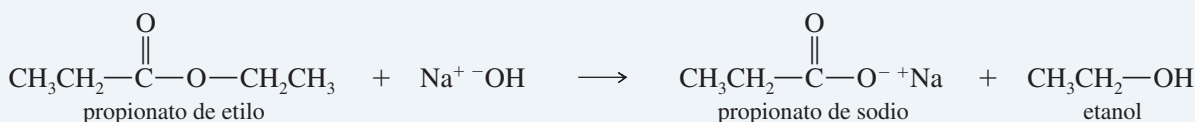
Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

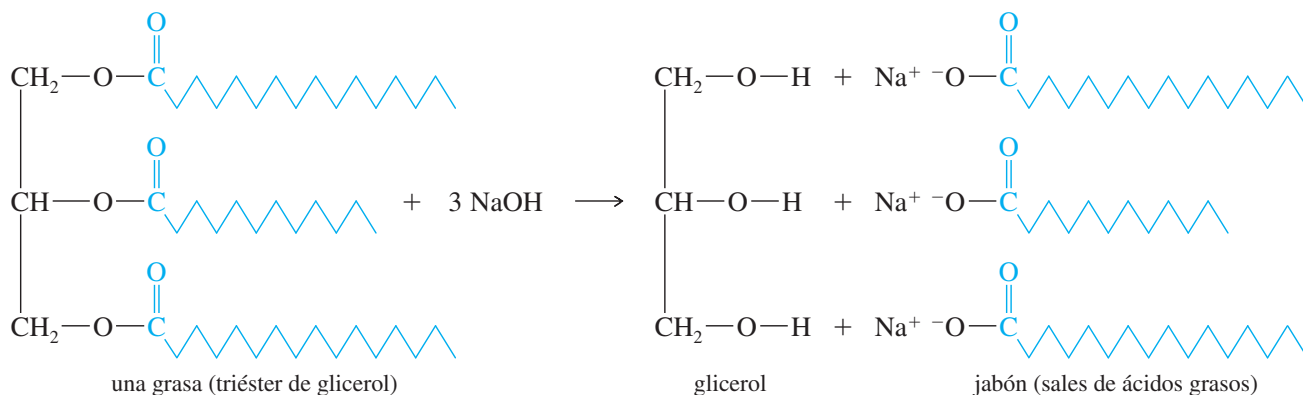
Paso 3: transferencia de protón.



Ejemplo

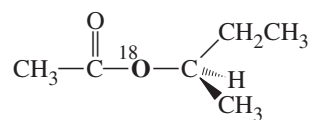


El término *saponificación* (del latín, *saponis*, “jabón”) literalmente significa “preparación de jabón”. El jabón se prepara por la hidrólisis básica de las grasas, las cuales son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga (*ácidos grasos*) con el triol glicerol. Cuando el hidróxido de sodio hidroliza una grasa, las sales de carboxilato de sodio de cadena larga resultantes son lo que conocemos como jabón. En el capítulo 25 se explicarán con más detalle los jabones y detergentes.



PROBLEMA 21-16

Suponga que tiene acetato de (*R*)-2-butilo ópticamente puro que ha sido “marcado” con el isótopo pesado ^{18}O en un átomo de oxígeno como se muestra.



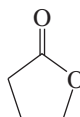
- Dibuje un mecanismo para la hidrólisis de este compuesto en condiciones básicas. Prediga cuál de los productos tendrá el ^{18}O marcado. También prediga si el producto butan-2-ol será (*R*) puro, (*S*) puro o se racemizó (mezcla racémica).
- Repita el inciso (a) para la hidrólisis catalizada por ácido de este compuesto.
- Explique cómo podría probar de manera experimental cuáles son los productos que están marcados con ^{18}O (el ^{18}O no es radiactivo).

PROBLEMA 21-17

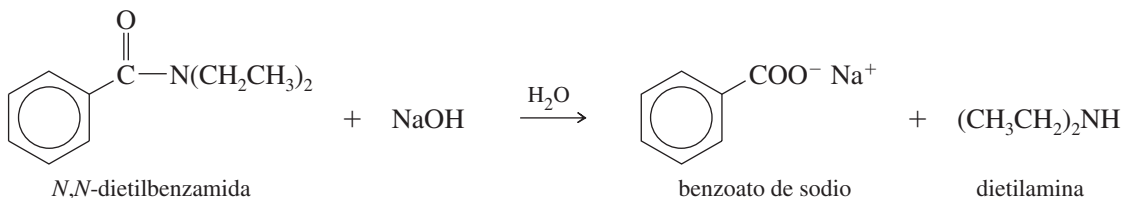
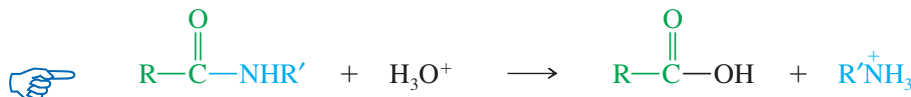
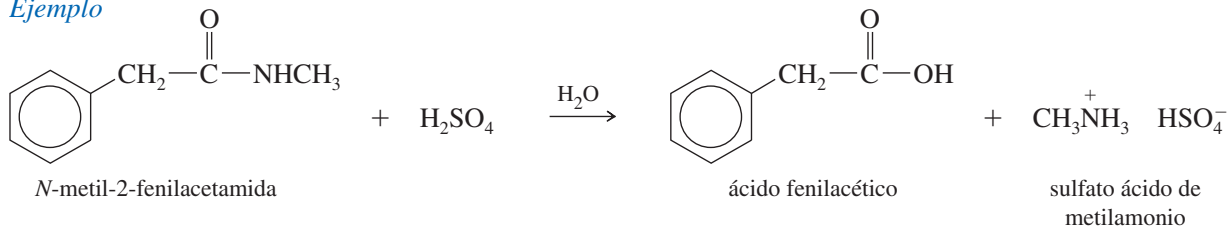
- Explique por qué hablamos de la hidrólisis ácida de un éster como *catalizada por ácido*, pero de la hidrólisis básica como *promovida por base*.
- La fabricación del jabón siempre usa una base para hidrolizar las grasas y nunca un ácido. Sugiera dos razones para preferir la hidrólisis básica.

PROBLEMA 21-18

Proponga un mecanismo para la hidrólisis promovida por base de la γ -butirolactona:

**21-7C Hidrólisis de amidas**

Las amidas se hidrolizan a ácidos carboxílicos en condiciones ácidas y básicas. Las amidas son los derivados de ácido más estables y se requieren condiciones más fuertes para su hidrólisis que para la hidrólisis de un éster. Las condiciones de hidrólisis comunes involucran el calentamiento prolongado con HCl 6 M o NaOH acuoso al 40 por ciento.

Hidrólisis básica*Ejemplo**Hidrólisis ácida**Ejemplo*

El mecanismo de la hidrólisis básica (mostrado a continuación para una amida primaria) es similar al de la hidrólisis de un éster. El hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. La eliminación de un ion amiduro produce un ácido carboxílico, el cual es desprotonado con rapidez para formar la sal del ácido y amoniaco.

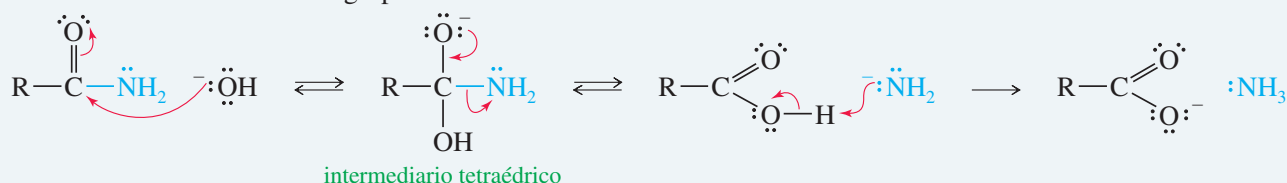
MECANISMO 21-10 Hidrólisis básica de una amida

Éste es otro mecanismo general de adición-eliminación, terminando con la transferencia de un protón para formar los productos finales.

Paso 1: adición del nucleófilo.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: transferencia de protón.



En condiciones ácidas, el mecanismo de la hidrólisis de la amida se parece a la hidrólisis catalizada por ácido de un éster. La protonación del grupo carbonilo lo activa hacia el ataque nucleofílico del agua para formar un intermediario tetraédrico. La protonación del grupo amino le permite salir como la amina. La transferencia de protón exotérmica y rápida produce el ácido y la amina protonada.

MECANISMO 21-11 Hidrólisis ácida de una amida

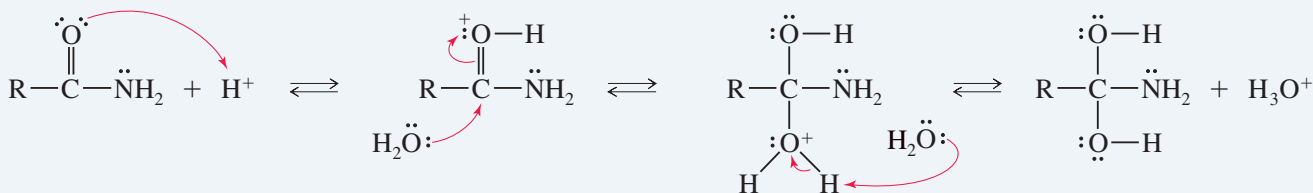
Este mecanismo se lleva a cabo en dos pasos.

Primera mitad: adición del nucleófilo (agua) catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del carbonilo.

Paso 2: adición del nucleófilo.

Paso 3: pérdida de un protón.

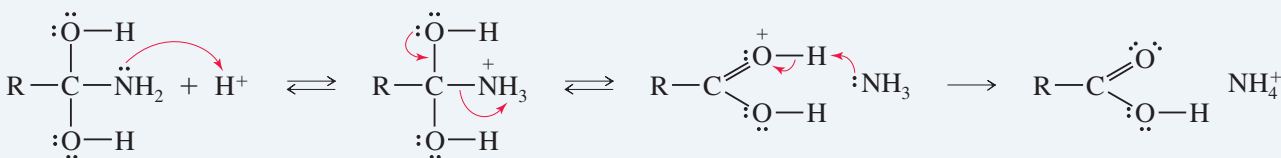


Segunda mitad: eliminación del grupo saliente catalizada por ácido.

Paso 1: protonación del grupo saliente.

Paso 2: eliminación del grupo saliente.

Paso 3: desprotonación.

**PROBLEMA 21-19**

Dibuje las estructuras resonantes más importantes para ambos cationes estabilizados por resonancia en el mecanismo para la hidrólisis de una amida catalizada por ácido.

PROBLEMA 21-20

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de *N,N*-dimetilacetamida

(a) en condiciones básicas (b) en condiciones ácidas

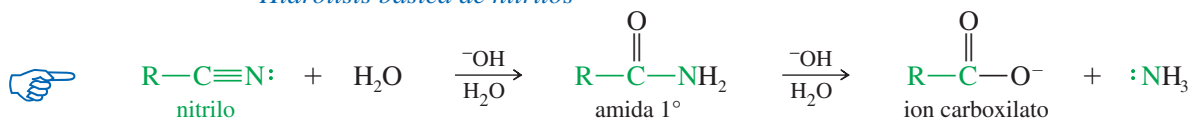
PROBLEMA 21-21

El equilibrio para la hidrólisis de amidas, en condiciones ácidas y básicas, se favorece hacia los productos. Use sus mecanismos para la hidrólisis de *N,N*-dimetilacetamida para mostrar cuáles pasos son lo suficientemente exotérmicos para conducir las reacciones hasta su terminación.

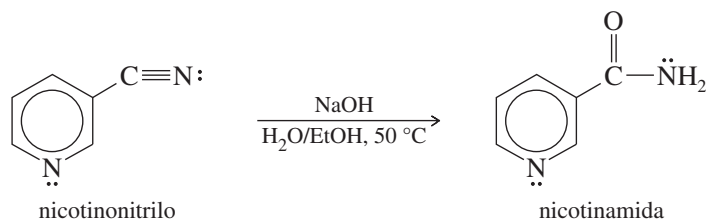
21-7D Hidrólisis de nitrilos

Los nitrilos se hidrolizan a amidas y posteriormente a ácidos carboxílicos, por calentamiento con ácido o base en medio acuoso. Las condiciones moderadas pueden hidrolizar un nitrilo sólo hasta la amida. Las condiciones más fuertes pueden hidrolizarlos hasta el ácido carboxílico.

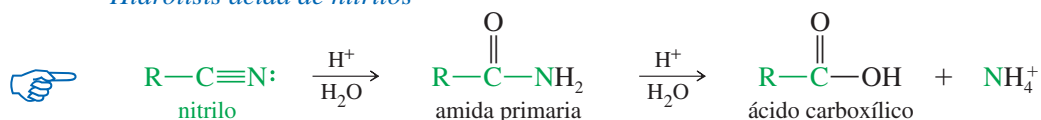
Hidrólisis básica de nitrilos



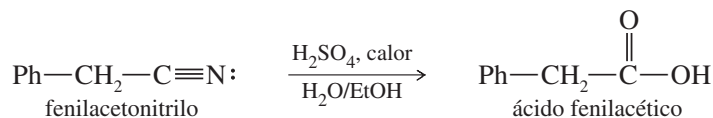
Ejemplo



Hidrólisis ácida de nitrilos



Ejemplo

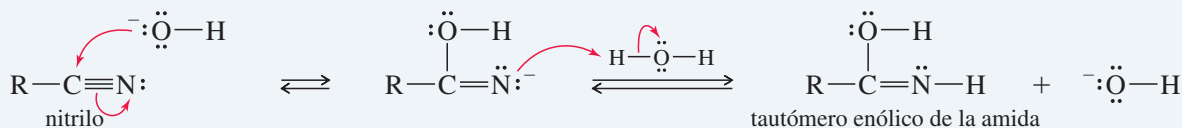


El mecanismo para la hidrólisis básica comienza con el ataque del hidróxido al carbono electrófilico del grupo ciano. La protonación forma el tautómero enólico inestable de una amida. La eliminación de un protón del oxígeno y la reprotonación en el nitrógeno forma la amida. La hidrólisis posterior de la amida a la sal de carboxilato involucra el mismo mecanismo promovido por base que ya se explicó.

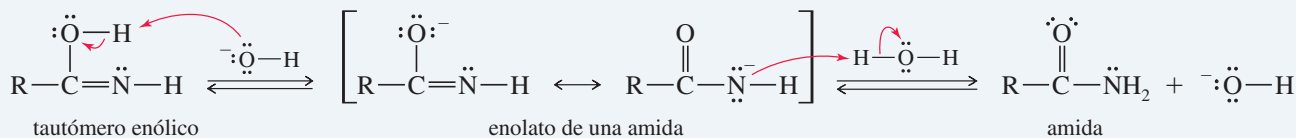
MECANISMO 21-12 Hidrólisis de un nitrilo catalizada por base

Paso 1: adición del ion hidróxido al carbono del grupo ciano.

Paso 2: la protonación conduce al enol de una amida.



Paso 3: la eliminación y la adición de un protón (tautomerismo) conduce a la amida.



PROBLEMA 21-22

Proponga un mecanismo para la hidrólisis básica del benzonitrilo al ion benzoato y amoniaco.

PROBLEMA 21-23

El mecanismo para la hidrólisis ácida de un nitrilo se parece a la hidrólisis básica, excepto que el nitrilo se protona primero, activándose hacia el ataque por un nucleófilo débil (agua). En condiciones ácidas, la transferencia de protones (tautomerismo) involucra la protonación en el nitrógeno seguida por la desprotonación en el oxígeno. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por ácido del benzonitrilo a la benzamida.

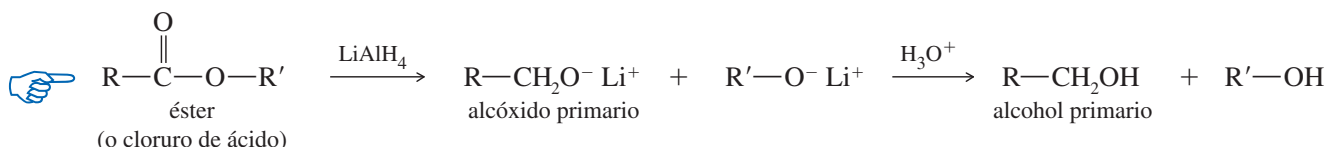
21-8

Reducción de derivados de ácido

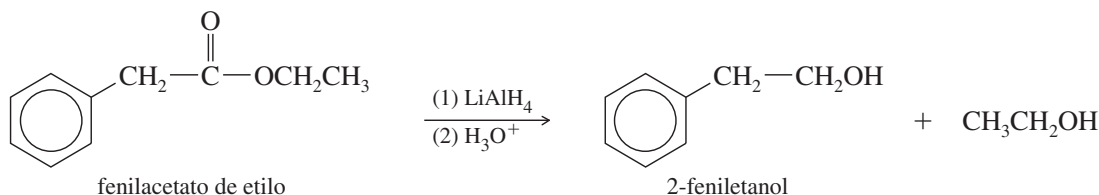
Los ácidos carboxílicos y sus derivados pueden reducirse a alcoholes, aldehídos y aminas. Debido a que son relativamente difíciles de reducir, los derivados de ácido por lo general requieren un agente reductor fuerte como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4).

21-8A Reducción a alcoholes

El hidruro de litio y aluminio reduce ácidos, cloruros de ácido y ésteres a alcoholes primarios. (La reducción de ácidos se estudió en la sección 20-13).



Ejemplo

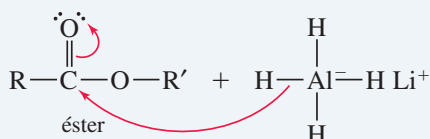


Los ésteres y los cloruros de ácido reaccionan a través de un mecanismo de adición-eliminación para formar aldehídos, los cuales se reducen con rapidez a alcóxidos. Después de que se completa la reducción, se adiciona un ácido diluido para protonar el alcóxido.

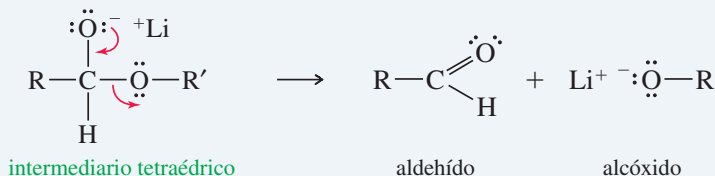
MECANISMO 21-13 Reducción de un éster por medio de hidruro

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo forma un aldehído, el cual se reduce posteriormente al alcohol.

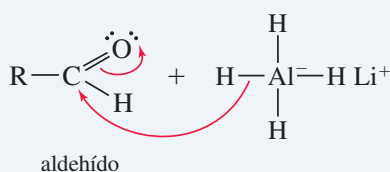
Paso 1: adición del nucleófilo (hidruro).



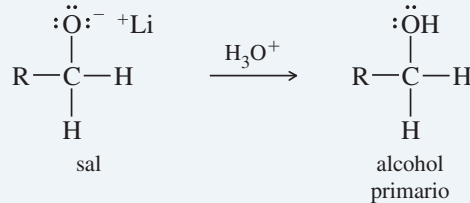
Paso 2: eliminación del alcóxido.



Paso 3: adición de un segundo ion hidruro.



Paso 4: adición de un ácido al final de la reacción para protonar el alcóxido.

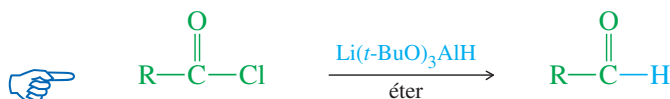
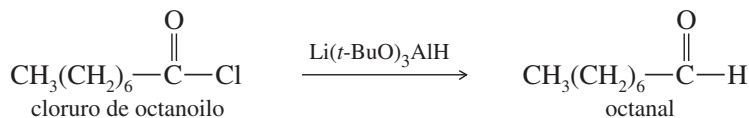


PROBLEMA 21-24

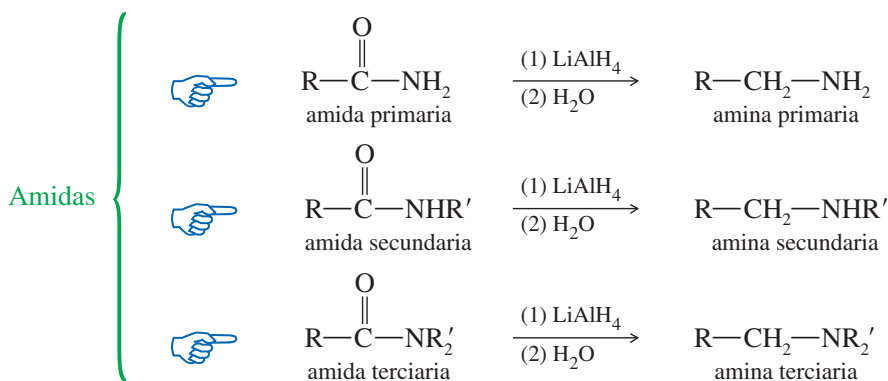
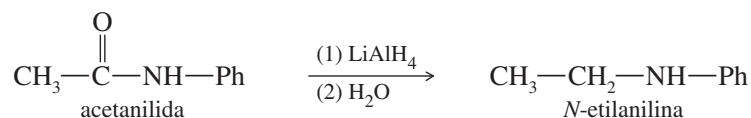
- (a) ¿En cuál(es) paso(s) de la reducción de un éster por medio de hidruro el compuesto experimenta la reducción? (*Sugerencia:* cuente los enlaces carbono-oxígeno).
- (b) Proponga un mecanismo para la reducción del cloruro de octanoilo con hidruro de litio y aluminio.

21-8B Reducción a aldehídos

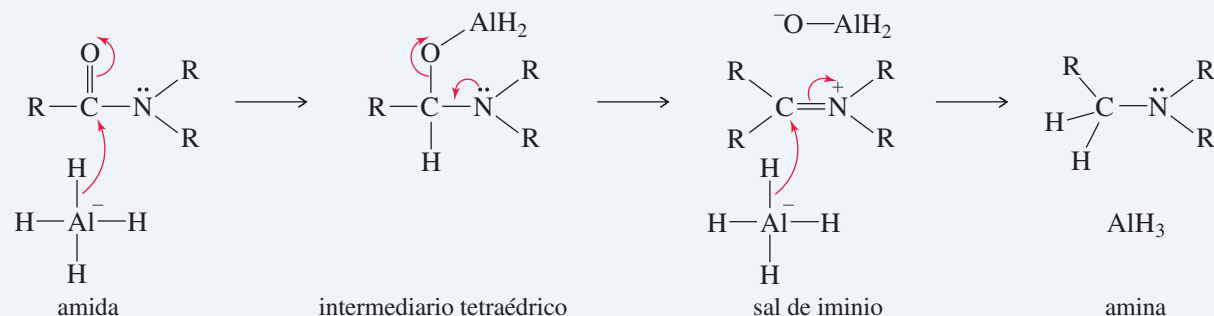
Los cloruros de ácido son más reactivos que otros derivados de ácido y se reducen a aldehídos por medio de agentes reductores moderados como el hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio. Esta reducción la explicamos en las secciones 18-11 y 20-14.

*Ejemplo***21-8C** Reducción a aminas

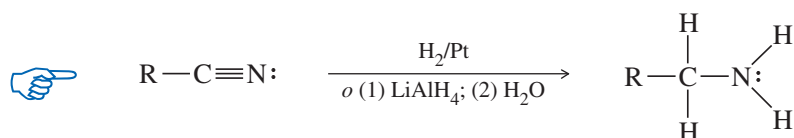
El hidruro de litio y aluminio reduce amidas y nitrilos a aminas, siendo una de las mejores rutas sintéticas para aminas (secciones 19-20 y 19-21B). Las amidas primarias y los nitrilos se reducen a aminas primarias. Las amidas secundarias se reducen a aminas secundarias, y las amidas terciarias se reducen a aminas terciarias.

*Ejemplo*

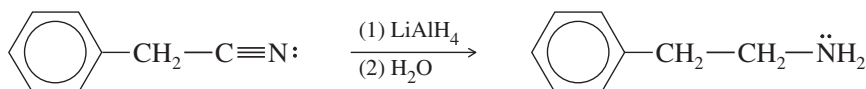
El mecanismo de esta reducción comienza como una sustitución nucleofílica en el grupo acilo típica, con la adición de un ion hidruro al grupo carbonilo para formar un intermediario tetraédrico. Sin embargo, el átomo de nitrógeno es un mal grupo saliente y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, formando un complejo con aluminio, es un buen grupo saliente. El átomo de oxígeno sale, formándose una imina o una sal de iminio que se reduce rápidamente a la amina.

MECANISMO 21-14 Reducción de una amida a una amina**Paso 1:** adición del hidruro.**Paso 2:** sale el oxígeno.**Paso 3:** adición del segundo hidruro.

Los nitrilos se reducen a aminas primarias.



Ejemplo



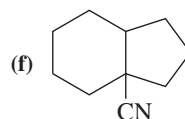
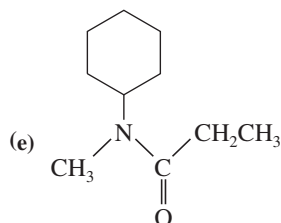
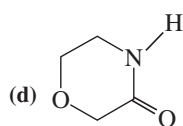
PROBLEMA 21-25

Escriba los productos esperados de la reducción por medio de hidruro de litio y aluminio de los siguientes compuestos (seguida por hidrólisis).

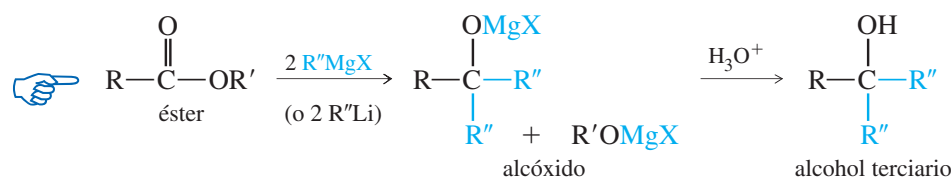
(a) butironitrilo

(b) *N*-ciclohexilacetamida

(c) ϵ -caprolactama



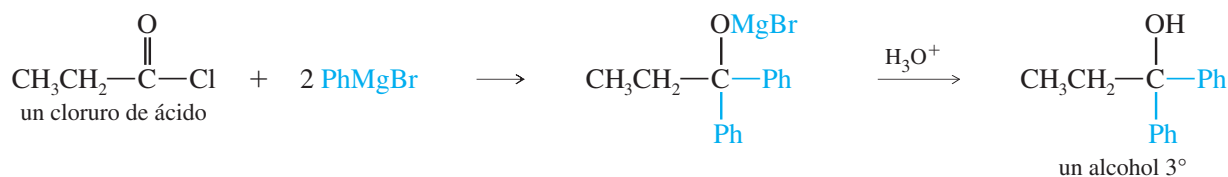
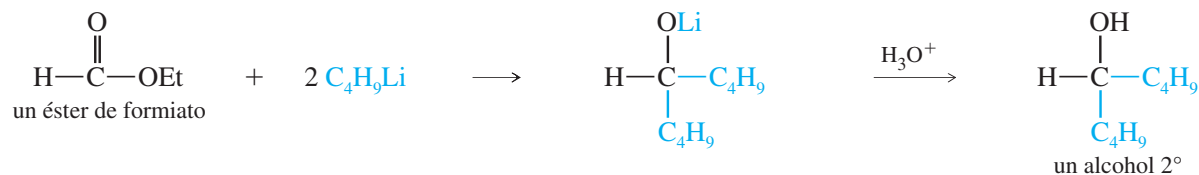
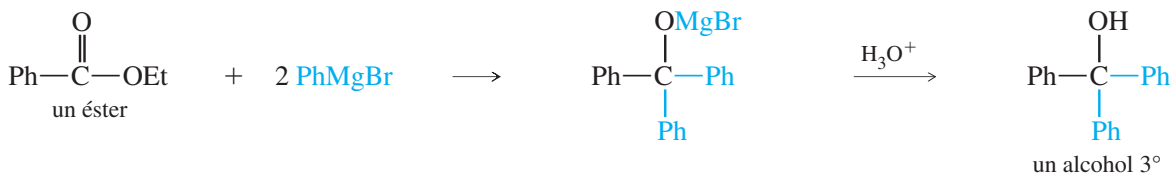
Ésteres y cloruros de ácido Los reactivos de Grignard y los organolitio se adicionan dos veces a los cloruros de ácido y a los ésteres para formar alcóxidos (sección 10-9D). La protonación de los alcóxidos produce alcoholes.



21-9

Reacciones de derivados de ácido con reactivos organometálicos

Ejemplos

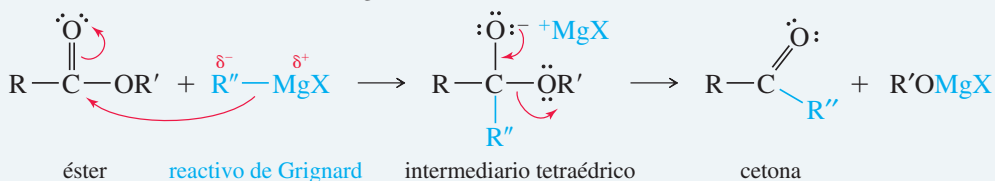


El mecanismo involucra una sustitución nucleofílica sobre el átomo de carbono del grupo acilo. El ataque por el reactivo organometálico, un carbanión, seguido por la eliminación del alcóxido (de un éster) o del cloruro (de un cloruro de ácido), forma una cetona. Se adiciona un segundo equivalente del reactivo organometálico a la cetona para formar el alcóxido. La hidrólisis produce alcoholes terciarios, a menos que el éster original sea un formiato ($R = H$), el cual forma un alcohol secundario. En cada caso, dos de los grupos en el producto son iguales, derivados del reactivo organometálico.

MECANISMO 21-15 Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard

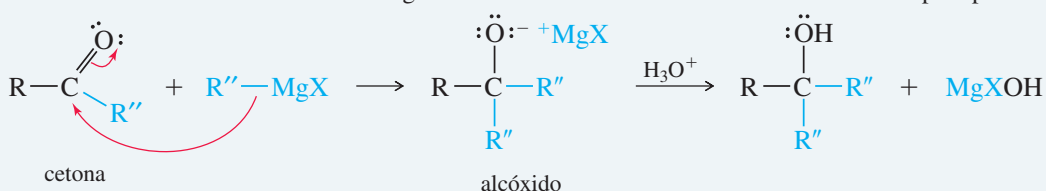
Paso 1: adición del reactivo de Grignard.

Paso 2: eliminación del alcóxido.



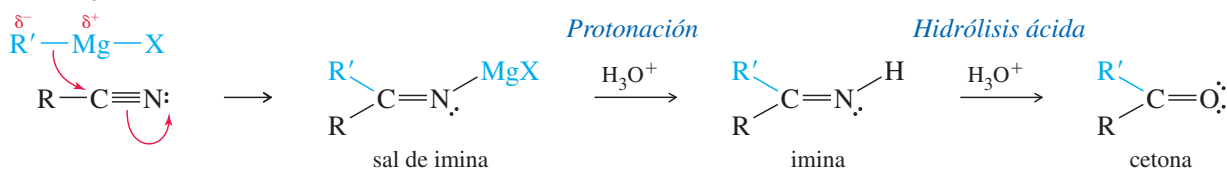
Paso 3: adición de otro reactivo de Grignard.

Fin de la reacción: adición de un ácido para protonar el alcóxido.

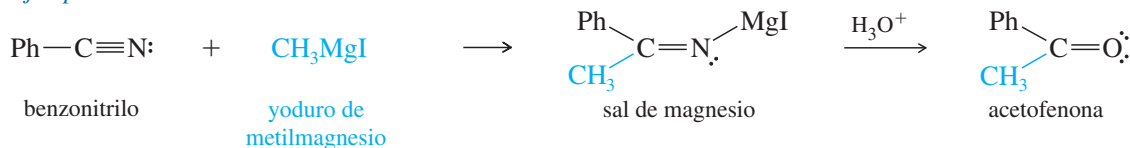


Nitrilos Un reactivo de Grignard o de organolitio ataca al grupo ciano electrofílico para formar la sal de una imina. La hidrólisis ácida de la sal (en un paso posterior) forma la imina, la cual se hidroliza más tarde a una cetona (sección 18-10).

Ataque al grupo ciano electrofílico



Ejemplo



Consejo

para resolver problemas

Se adicionan reactivos de Grignard a ésteres y cloruros de ácidos para obtener alcoholes terciarios, que tienen un grupo proveniente del éster o del cloruro de ácido y dos grupos idénticos provenientes del reactivo de Grignard. Los ésteres de *formiato* forman alcoholes secundarios, con un hidrógeno proveniente del éster y dos grupos idénticos provenientes del reactivo de Grignard.

PROBLEMA 21-26

Dibuje un mecanismo para la hidrólisis ácida de la sal de magnesio mostrada antes para dar la acetofenona.

PROBLEMA 21-27

Dibuje un mecanismo para la reacción del cloruro de propanoilo con 2 moles de bromuro de fenil-magnesio.

PROBLEMA 21-28

Indique qué reactivo de Grignard y cuál éster o nitrilo usaría para sintetizar

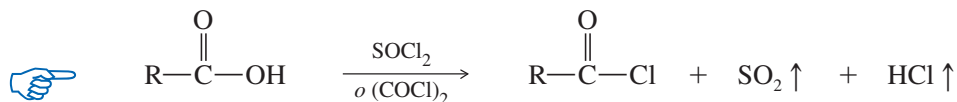
(a) 4-fenilheptan-4-ol

(b) heptan-4-ol

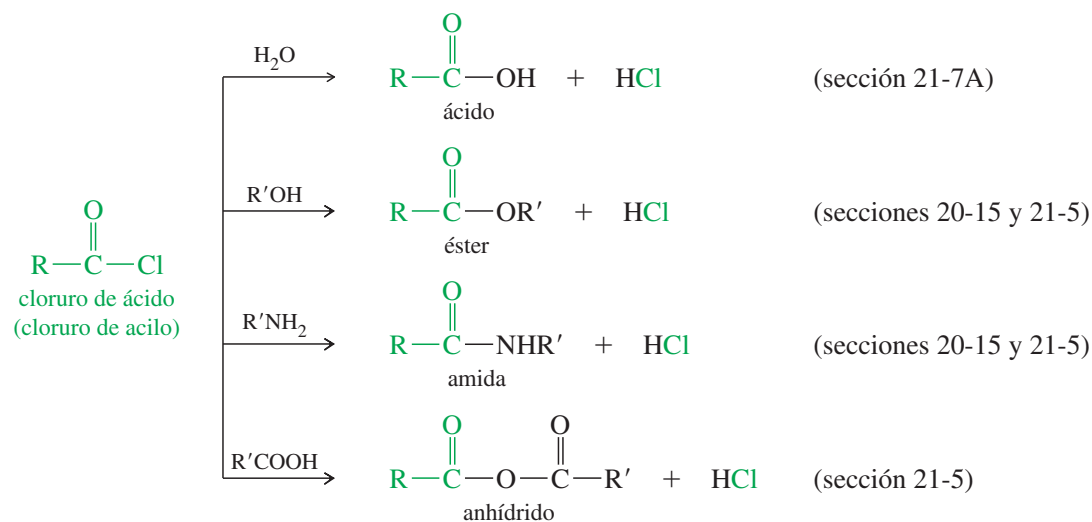
(c) pentan-2-ona

Habiendo explicado las reacciones y los mecanismos característicos de todos los derivados de ácido comunes, ahora repasamos la síntesis y las reacciones de cada tipo de compuesto. Además, estas secciones estudian cualquier reacción que sea peculiar para cada clase específica de derivados de ácido.

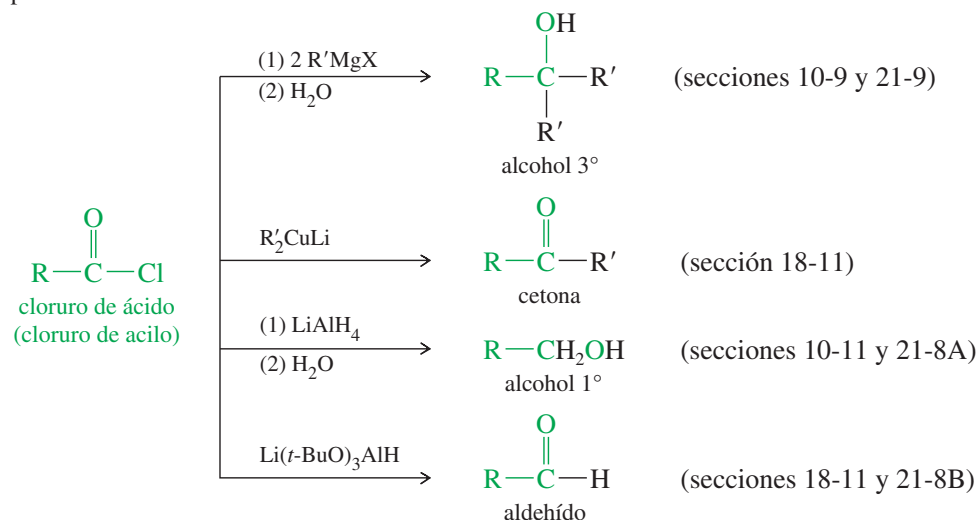
Síntesis de cloruros de ácido Los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se sintetizan a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes usando una variedad de reactivos. El cloruro de tionilo (SOCl_2) y el cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$ son los reactivos más convenientes debido a que sólo producen subproductos gaseosos (sección 20-15).



Reacciones de los cloruros de ácido Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con agua y otros nucleófilos, y por tanto no se encuentran en la naturaleza. Debido a que son los derivados de ácido más reactivos, los cloruros de ácido se convierten con facilidad en otros derivados de ácido. Con frecuencia, la mejor ruta sintética para un éster, un anhídrido o una amida involucra el uso de un cloruro de acilo como un intermediario.



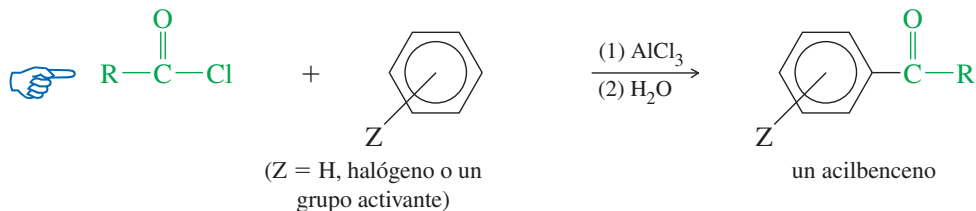
Los reactivos de Grignard y los organolitio se adicionan dos veces a los cloruros de ácido para obtener alcoholes 3° (después de la hidrólisis). Los dialquilcupratos de litio sólo se adicionan una vez para obtener cetonas. El hidruro de litio y aluminio adiciona dos veces un hidruro a los cloruros de ácido, reduciéndolos a alcoholes 1° (después de la hidrólisis). Los cloruros de ácido reaccionan con un agente reductor más débil, hidruro de tri-*ter*-butoxialuminio y litio, para formar aldehídos.



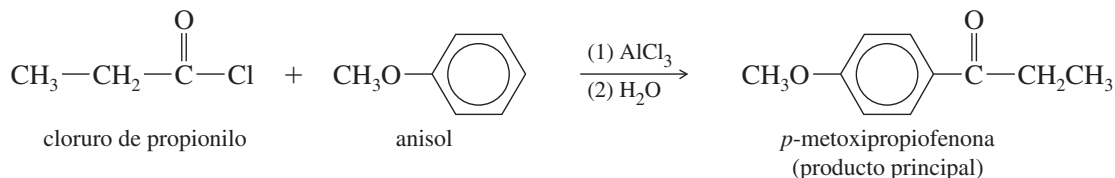
21-10

Resumen de la química de los cloruros de ácido

Acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos En presencia de cloruro de aluminio, los haluros de acilo acilan al benceno, a los halobencenos y a los derivados de benceno activados. La acilación de Friedel-Crafts se explica con detalle en la sección 17-11.



Ejemplo



PROBLEMA 21-29

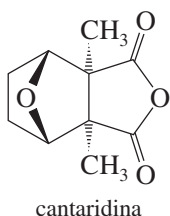
Dibuje un mecanismo para la acilación de anisol con cloruro de propionilo. Recuerde que la acilación de Friedel-Crafts involucra un ion acilio como el electrófilo en la sustitución electrofílica aromática.

PROBLEMA 21-30

Muestre cómo podría usarse la acilación de Friedel-Crafts para sintetizar los siguientes compuestos.
(a) acetofenona (b) benzofenona (c) *n*-butilbenceno

21-11

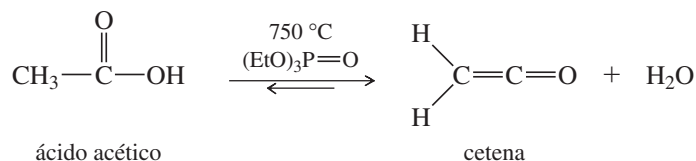
Resumen de la química de anhídridos



Como los cloruros de ácido, los anhídridos son derivados de ácido activados y con frecuencia se usan para los mismos tipos de acilaciones. Los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, y en ocasiones se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, la cantaridina es un compuesto tóxico presente en la “mosca española”, la cual se usa como un vesicante (“que ocasiona quemaduras y ampollas”) para eliminar verrugas en la piel.

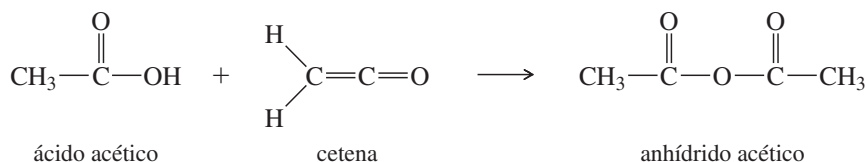
Debido a que los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, con frecuencia son más selectivos en sus reacciones. Los anhídridos son valiosos cuando el cloruro de ácido necesario es muy reactivo, no existe o es más costoso que el anhídrido correspondiente.

Anhídrido acético El anhídrido acético es el anhídrido de ácido carboxílico más importante. Se producen casi 4 mil millones de libras por año, principalmente para la síntesis de plásticos, fibras y fármacos. (Vea la síntesis de la aspirina en la página 1008.) El anhídrido acético consiste de dos moléculas de ácido acético, menos una molécula de agua. La síntesis industrial más común comienza con la deshidratación del ácido acético para formar la cetena.

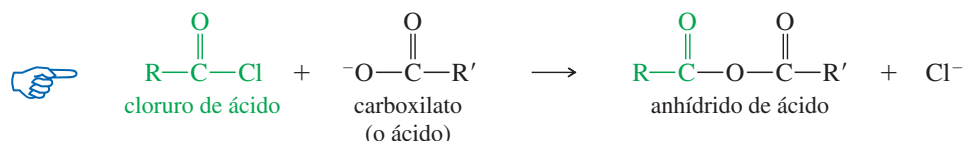


Esta deshidratación es muy endotérmica ($\Delta H = +147 \text{ kJ/mol} = +35 \text{ kcal/mol}$), pero hay un gran incremento en la entropía al formarse dos moléculas a partir de una. Por tanto, a una temperatura lo suficientemente alta (750 °C es común), el equilibrio favorece a los productos. El fosfato de trietilo se adiciona como catalizador para mejorar la rapidez de la reacción.

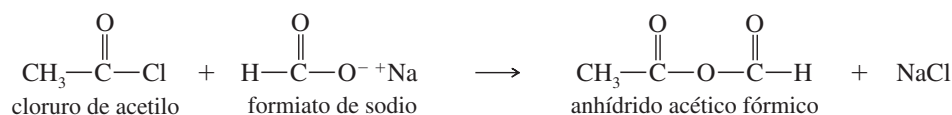
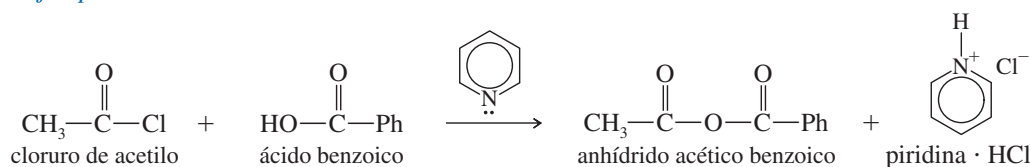
La cetena (un gas a temperatura ambiente) se adiciona directamente al ácido acético, reaccionando de manera rápida y cuantitativa para formar anhídrido acético. Esta preparación económica a gran escala hace que el anhídrido acético sea un reactivo de acilación conveniente y económico.



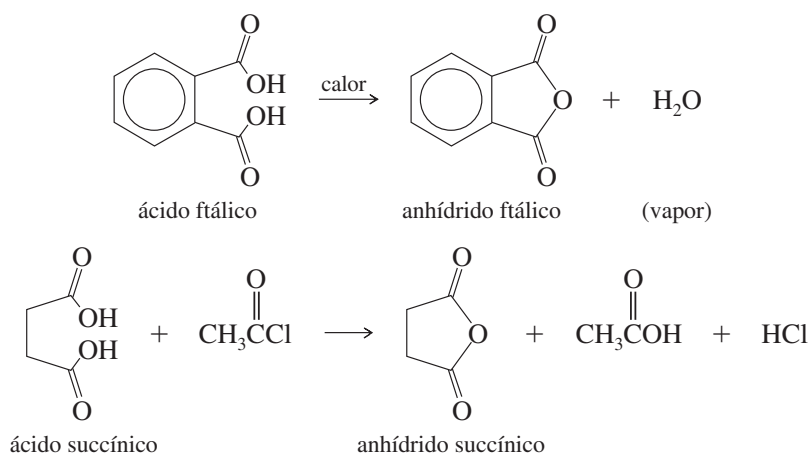
Síntesis general de anhídridos Los otros anhídridos se preparan por medio de métodos menos especiales. El método más general para la preparación de anhídridos es la reacción de un cloruro de ácido con un ácido carboxílico o una sal de carboxilato.



Ejemplos



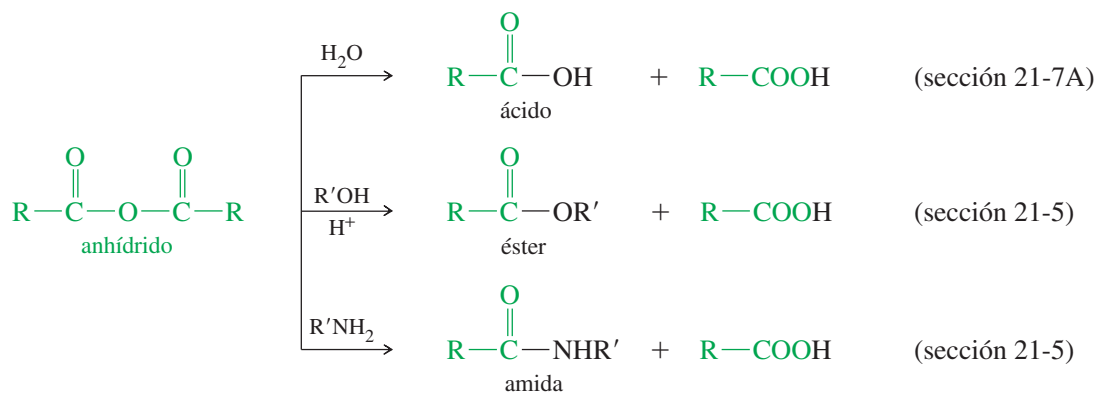
Algunos anhídridos cíclicos se preparan sólo calentando el diácido correspondiente. En ocasiones se adiciona un agente deshidratante, como el cloruro de acetilo o el anhídrido acético, para acelerar esta reacción. Debido a que los anhídridos cíclicos con cinco y seis miembros son muy estables, el equilibrio favorece a los productos cíclicos.



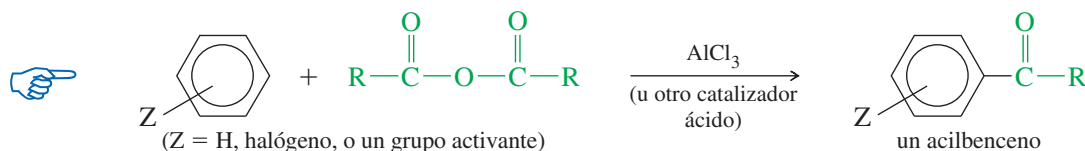
Reacciones de los anhídridos Los anhídridos experimentan muchas de las mismas reacciones que los cloruros de ácido. Como los cloruros de ácido, los anhídridos se convierten con facilidad en derivados de ácido menos reactivos.



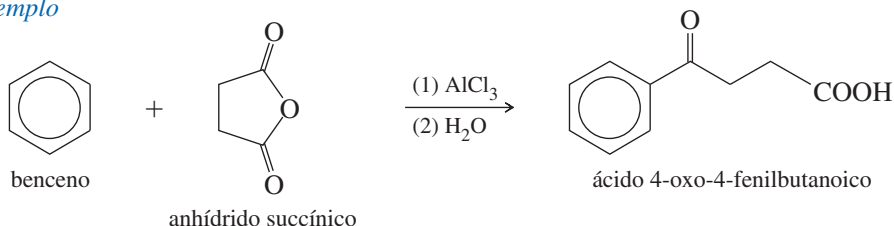
La cantárida segrega cantaridina, un vesicante poderoso. Aplastar una cantárida entre los dedos causa ampollas severas en la piel. Cuando los caballos comen heno que contiene cantaridina, con frecuencia mueren de gastroenteritis y falla renal debido al envenenamiento por cantaridina.



Como los cloruros de ácido, los anhídridos participan en la acilación de Friedel-Crafts. El catalizador puede ser cloruro de aluminio, ácido polifosfórico (PPA) u otros compuestos ácidos. Los anhídridos cíclicos dan una funcionalidad adicional en la cadena lateral del producto aromático.

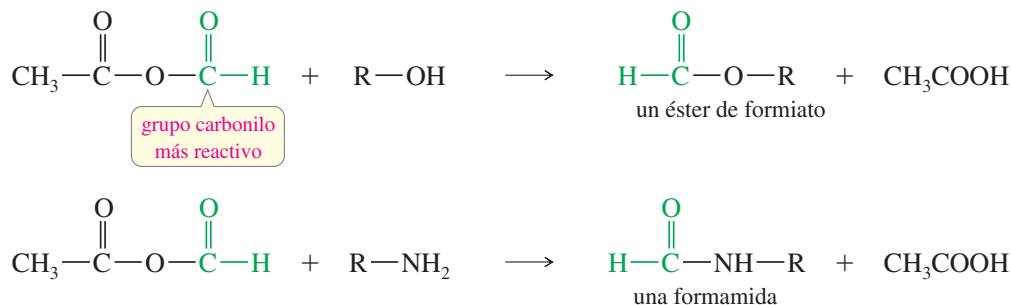


Ejemplo



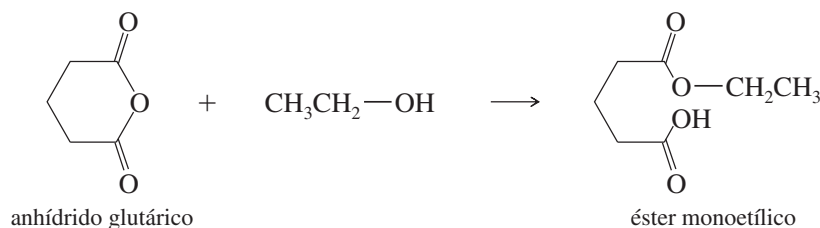
La mayoría de las reacciones de los anhídridos involucran la pérdida de una de las dos moléculas de ácido como un grupo saliente. Si se necesita activar un ácido valioso, convertirlo al anhídrido permitiría que sólo la mitad de los grupos ácidos reaccionara. Convertir el ácido en un cloruro de ácido sería más eficiente debido a que permitiría que todos los grupos ácidos reaccionaran. Sin embargo, existen tres ejemplos específicos donde se prefieren los anhídridos.

1. *Uso del anhídrido acético.* El anhídrido acético es económico y conveniente de usar, y con frecuencia da mejores rendimientos que el cloruro de acetilo para la acetilación de alcoholes (para preparar ésteres de acetato) y aminas (para preparar acetamidas).
2. *Uso del anhídrido acético fórmico.* El cloruro de formilo (el cloruro de ácido del ácido fórmico) no puede usarse para la formilación debido a que se descompone con rapidez a CO y HCl. El anhídrido acético fórmico, preparado a partir de formiato de sodio y cloruro de acetilo, reacciona principalmente en el grupo formilo. La falta de un grupo alquilo voluminoso y donador de densidad electrónica hace que el grupo formilo esté menos impedido y sea más electrofílico que el grupo acetilo. Los alcoholes y las aminas son formilados por el anhídrido acético fórmico para formar ésteres de formiato y formamidas, respectivamente.



3. *Uso de anhídridos cíclicos para preparar compuestos difuncionales.* Con frecuencia es necesario convertir sólo un grupo ácido de un diácido en un éster o una amida. Esta transformación se logra con facilidad usando un anhídrido cíclico.

Cuando un alcohol o una amina reaccionan con un anhídrido cíclico, sólo uno de los grupos carboxilo en el anhídrido se convierte en un éster o una amida. El otro sale como un ion carboxilato y resulta un derivado monofuncionalizado.



PROBLEMA 21-31

- (a) Indique cuáles son los productos esperados cuando el anhídrido acético fórmico reacciona con (i) anilina y (ii) alcohol bencílico.
(b) Proponga un mecanismo para estas reacciones.

PROBLEMA 21-32

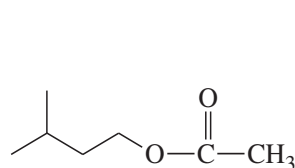
Muestre cómo usaría anhídridos para sintetizar los siguientes compuestos. En cada caso, explique por qué podría preferirse un anhídrido que un cloruro de ácido.

- (a) formiato de *n*-octilo (b) acetato de *n*-octilo
(c) monoamida del ácido ftálico (d) éster monometílico del ácido succínico

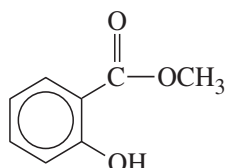
Los ésteres están entre los derivados de ácido más comunes. Se encuentran en los aceites de las plantas, donde dan los aromas a las frutas que asociamos con la madurez de las mismas. Por ejemplo, el olor de los plátanos maduros proviene principalmente del acetato de isoamilo. El aceite de gaulteria contiene salicilato de metilo, el cual también ha sido usado como una medicina. El aceite de lavanda y el trébol dulce contienen pequeñas cantidades de cumarina, la cual da profundidad y longevidad a sus olores. Los cachalotes usan esperma de ballena, un éster ceroso, para regular su flotabilidad en el agua y posiblemente como una cámara de resonancia para la comunicación bajo el agua.

21-12

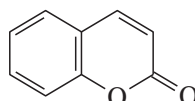
Resumen de la química de los ésteres



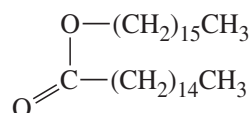
acetato de isoamilo
(acetato de isopentilo)



salicilato de metilo
(aceite de gaulteria)



cumarina

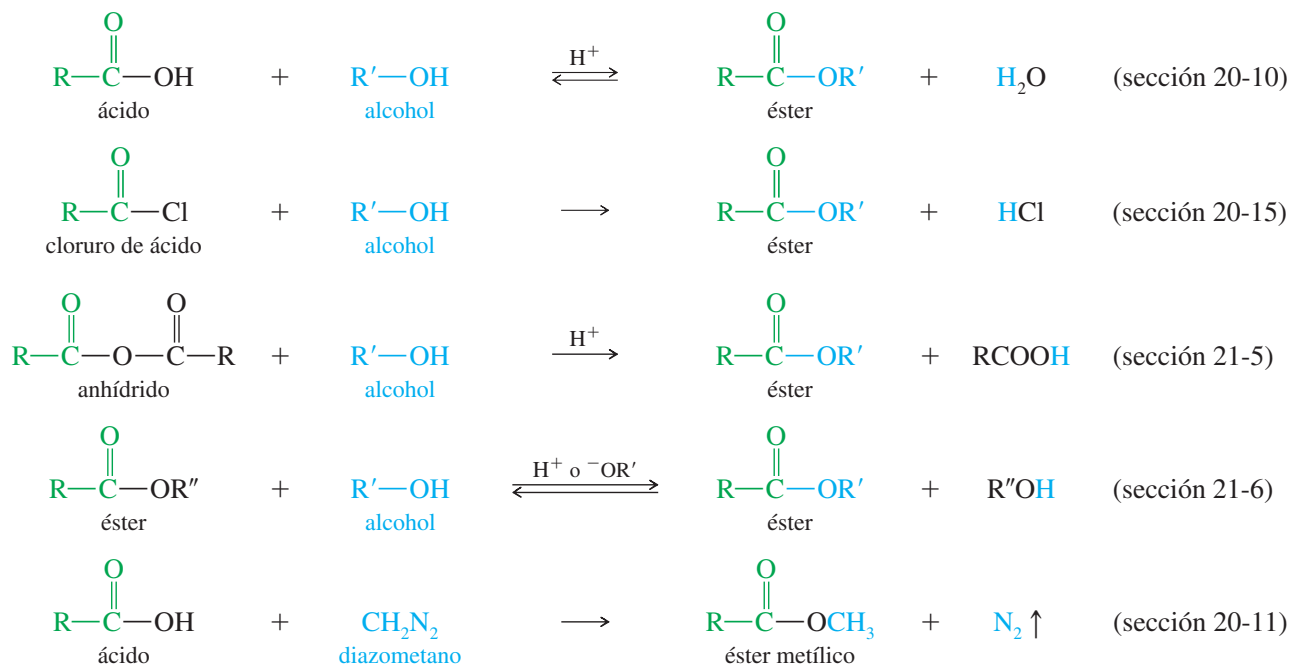


esperma de ballena
(palmitato de cetilo)

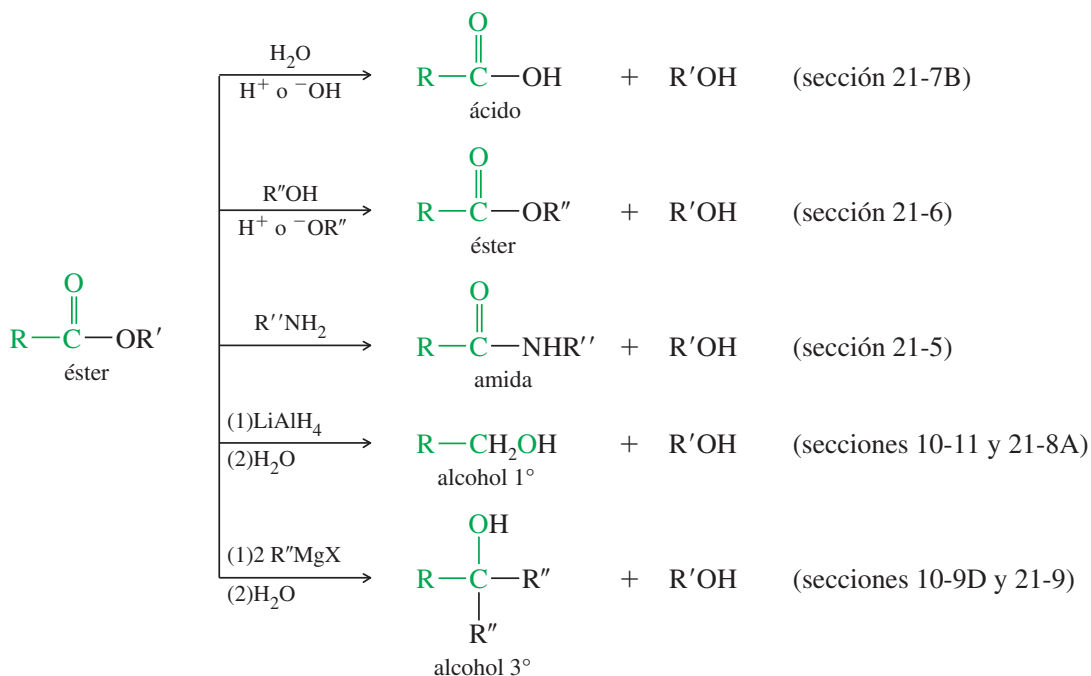
Los ésteres se usan mucho como disolventes en la industria. El acetato de etilo es un buen disolvente para una amplia variedad de compuestos, y su toxicidad es baja en comparación con otros disolventes. El acetato de etilo también se encuentra en productos domésticos como limpiadores, líquidos para pulir, pegamentos y acabados en aerosol. El butirato de etilo y el butirato de butilo fueron muy usados alguna vez como disolventes para pinturas y acabados, incluyendo el “barniz de butirato” que se rociaba sobre la estructura que cubre las alas de los aviones para hacerlas más fuertes y rígidas. Los poliésteres (que se estudiarán más adelante en esta sección y en el capítulo 26) están entre los polímeros más comunes, usados en telas (Dacrón®), películas (cintas VCR) y plásticos sólidos (botellas de refresco).

La cumarina es un anticoagulante que retarda la coagulación de la sangre, produciendo hemorragias. Su aroma es similar a la vainilla, por lo que en ocasiones se encuentra como un adulterante en el saborizante de vainilla importado. Su ingestión puede ser fatal.

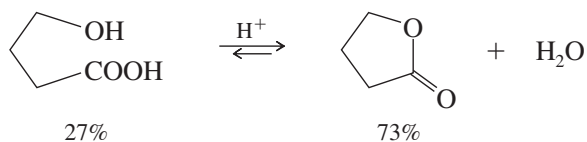
Síntesis de ésteres Los ésteres se sintetizan por lo general por medio de la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol o por medio de la reacción de un cloruro (o anhídrido) de ácido con un alcohol. Los ésteres metílicos pueden prepararse tratando el ácido con diazometano. El grupo alcohol en un éster puede cambiarse por medio de una transesterificación, la cual puede ser catalizada por un ácido o por una base.



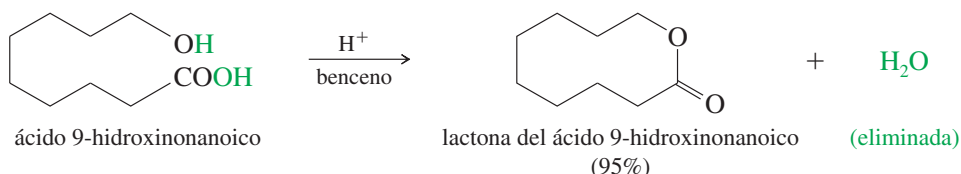
Reacciones de los ésteres Los ésteres son mucho más estables que los anhídridos y los cloruros de ácido. Por ejemplo, la mayoría de los ésteres no reaccionan con agua en condiciones neutras. Sin embargo, se hidrolizan en condiciones ácidas o básicas, y una amina puede desplazar el grupo alcóxilo para formar una amida. El hidruro de litio y aluminio reduce los ésteres a alcoholes primarios, y los reactivos de Grignard y los organolitios se adicionan dos veces para obtener alcoholes (después de la hidrólisis).



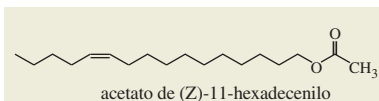
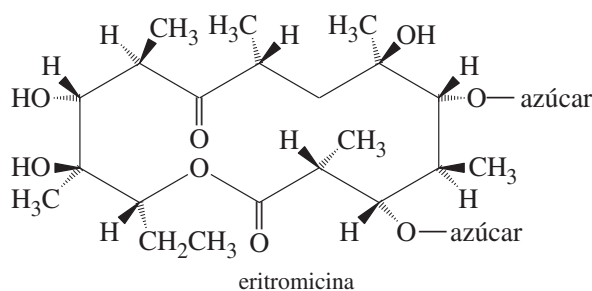
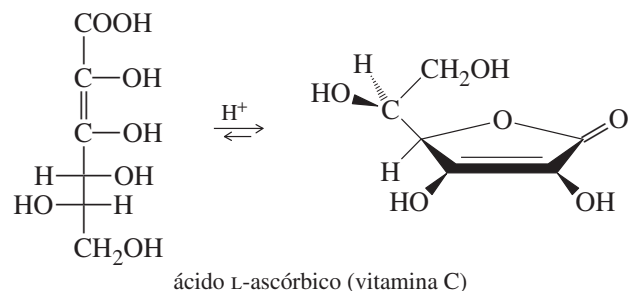
Formación de lactonas Las lactonas sencillas que contienen anillos de cinco y seis miembros con frecuencia son más estables que los hidroxiácidos de cadena abierta. Estas lactonas se forman de manera espontánea en condiciones ácidas (por medio de la esterificación de Fischer).



Las lactonas que no están favorecidas por su energía pueden sintetizarse desplazando el equilibrio hacia los productos. Por ejemplo, la lactona del ácido 9-hidroxinonanoico de diez miembros se forma al reaccionar en una disolución diluida de benceno que contiene una traza de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se desplaza hacia la lactona destilando el azeótropo de benceno/agua para eliminar el agua y desplazar el equilibrio a la derecha.



Las lactonas son comunes entre los productos naturales. Por ejemplo, el ácido L-ascórbico (vitamina C) es necesario en la dieta humana para evitar la enfermedad del tejido conectivo conocida como escorbuto. En disoluciones ácidas, el ácido ascórbico está como una mezcla en equilibrio de las formas cíclica y acíclica, pero la forma cíclica predomina. La eritromicina es un miembro del grupo de los antibióticos macrólidos (lactonas de anillos grandes), la cual se aísla a partir de la *Streptomyces erythraeus*. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, por tanto detiene el crecimiento y el desarrollo bacteriano. La eritromicina es efectiva contra una gama amplia de enfermedades, incluyendo los estafilococos, los estreptococos, la clamidia y la enfermedad del legionario.



Los insectos por lo regular usan *feromonas* como señales químicas para identificar su especie, como señal de alarma o para encontrar pareja. Los ésteres, en particular los de acetato, son algunas de las feromonas sexuales de insectos más comunes.

La polilla de la manzana, *Argyresthia conjugella*, es una plaga que atraviesa las manzanas inmaduras y se las come desde adentro. Una de sus feromonas sexuales es el acetato de (Z)-11-hexadecenilo, el cual se usa para atrapar insectos adultos. Los atrayentes de insectos son sustancias químicas importantes debido a que las trampas creadas con estas feromonas están permitidas para el control de insectos de acuerdo con las reglas de la agricultura "orgánica".



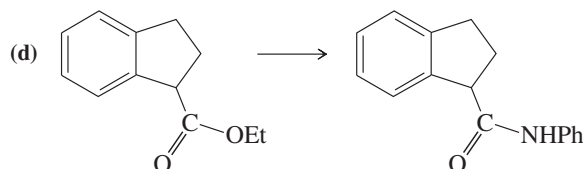
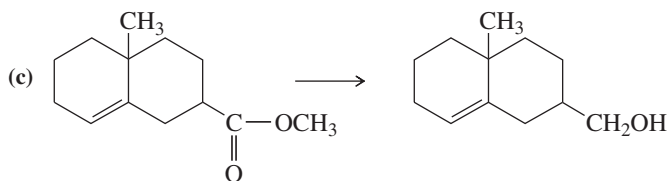
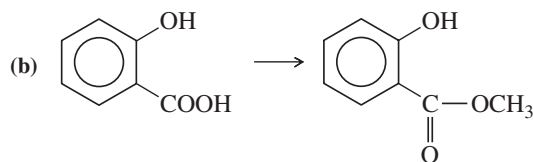
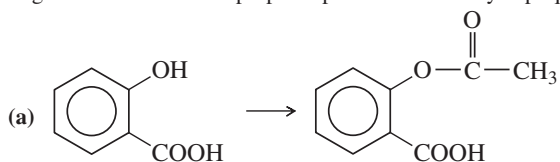
polilla de la manzana

PROBLEMA 21-33

Proponga un mecanismo para la formación de la lactona del ácido 9-hidroxinonanoico, mostrada en la figura anterior.

PROBLEMA 21-34

Sugiera el reactivo más apropiado para cada síntesis y explique su elección.



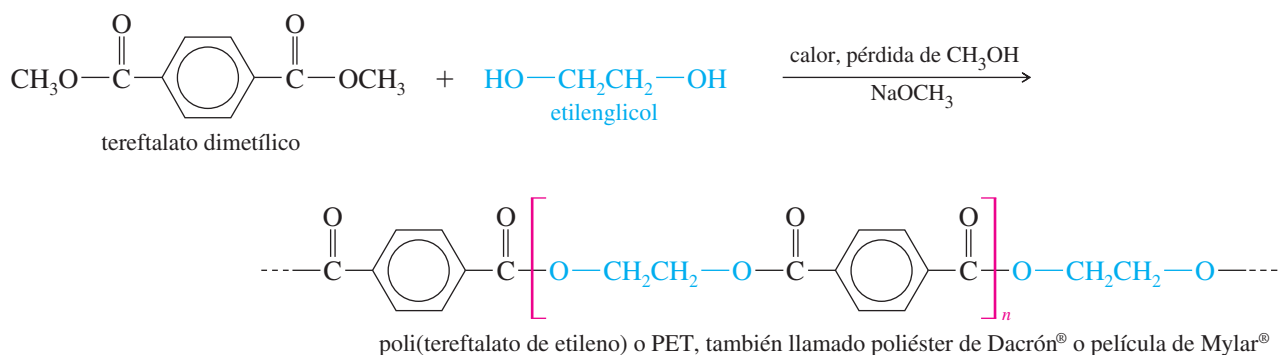
PROBLEMA 21-35

Muestre cómo sintetizaría cada compuesto, comenzando con un éster que no tenga más de ocho átomos de carbono. Puede usarse cualquier otro reactivo necesario.

- | | | |
|--|--|---|
| (a) $\text{Ph}_3\text{C}-\text{OH}$ | (b) $(\text{PhCH}_2)_2\text{CHOH}$ | (c) $\text{PhCONHCH}_2\text{CH}_3$ |
| (d) Ph_2CHOH | (e) PhCH_2OH | (f) PhCOOH |
| (g) $\text{PhCH}_2\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ | (h) $\text{PhCH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{C}}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ | (i) $\text{HO}-(\text{CH}_2)_8-\text{OH}$ |

Poliésteres En este momento, es probable que esté usando al menos cinco cosas que estén hechas de poliésteres. Su ropa quizá tenga algo de la fibra del poliéster Dacrón®, y seguramente están cosidas con hilo de Dacrón®. Su computadora usa discos floppy hechos de Mylar® y la película óptica en su DVD está hecha de Mylar®. Algunos de los componentes electrónicos de su teléfono celular probablemente están protegidos (cubiertos y aislados de descargas eléctricas) con la resina del poliéster Glyptal®. El refresco que tiene en su mano viene en una botella de plástico que fue moldeada por soplado a partir de una resina del poli(tereftalato de etileno), mejor conocida como PET.

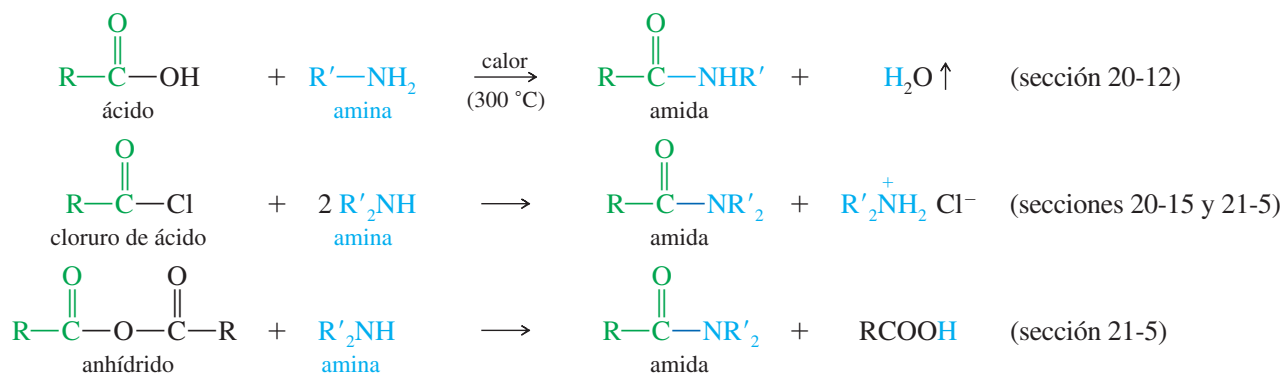
Todos estos plásticos son el mismo compuesto, y están formados por ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico) esterificado con etilenglicol. Este poliéster se produce por medio de una transesterificación catalizada por base del tereftalato de dimetilo con etilenglicol a una temperatura de alrededor de 150 °C. A esta temperatura, el metanol escapa como un gas, haciendo que la reacción se complete totalmente. En el capítulo 26 estudiaremos con más detalles los poliésteres y otros polímeros.

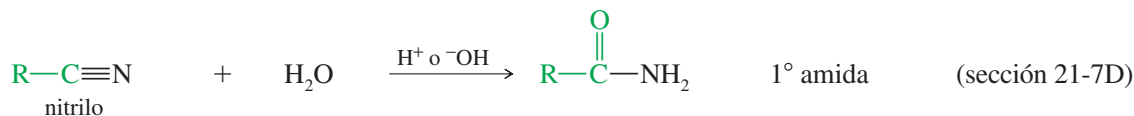
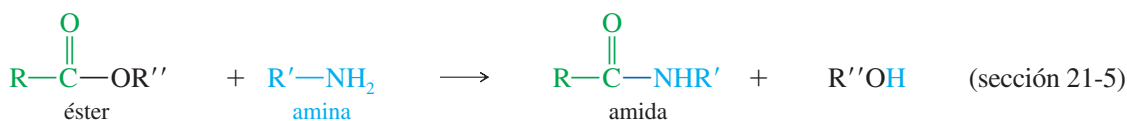


21-13

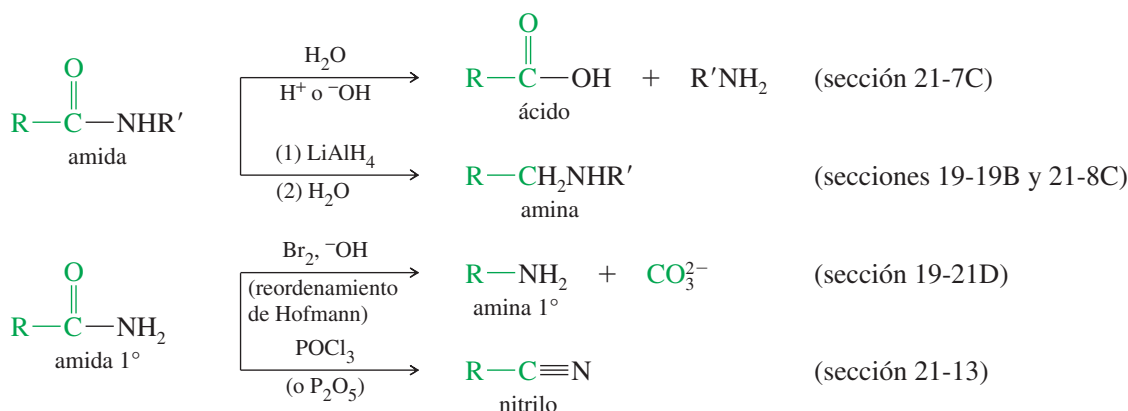
Resumen de la química de las amidas

Síntesis de amidas Las amidas son los derivados de ácido menos reactivos y pueden producirse a partir de cualquiera de los demás. En el laboratorio, las amidas por lo común se sintetizan por medio de la reacción de un cloruro (o anhídrido) de ácido con una amina. La síntesis industrial más común involucra el calentamiento de un ácido con una amina (a temperaturas altas, en ausencia de oxígeno) para eliminar el agua y favorecer la condensación. Esta técnica industrial sencilla rara vez funciona bien en el laboratorio, pero puede tener éxito si se usa un reactivo de acoplamiento (sección 24-11). Los ésteres reaccionan con aminas y amoníaco para formar amidas y la hidrólisis parcial de los nitrilos también forma amidas.

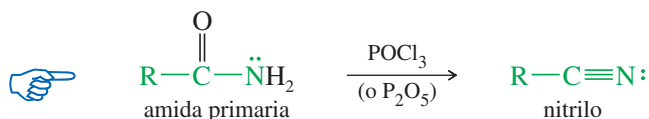




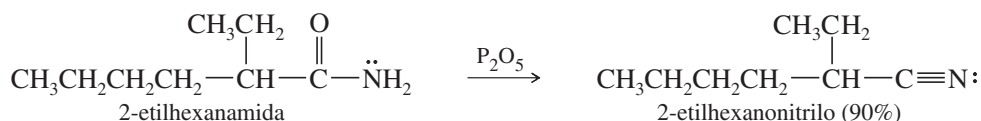
Reacciones de las amidas Debido a que las amidas son los derivados de ácido más estables, no se convierten con facilidad a otros derivados por medio de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Desde el punto de vista sintético, su reacción más importante es la reducción a aminas, la cual es uno de los mejores métodos para sintetizar aminas. El reordenamiento de Hofmann (sección 19-19C) convierte a las amidas en aminas, con la pérdida de un átomo de carbono. Las amidas se hidrolizan con un ácido fuerte o una base fuerte. Así como los nitrilos se hidrolizan a amidas, las amidas pueden deshidratarse para formar nitrilos.



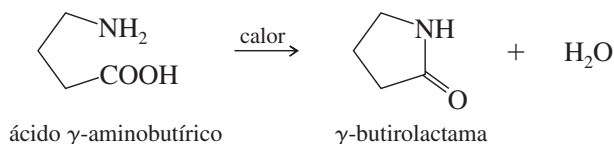
Deshidratación de amidas a nitrilos Los agentes deshidratantes fuertes pueden eliminar agua de una amida primaria para formar un nitrilo. La deshidratación de amidas es uno de los métodos más comunes para la síntesis de nitrilos. El pentóxido de fósforo (P_2O_5) es el reactivo tradicional para esta deshidratación, pero el oxiclورو de fósforo (POCl_3) en ocasiones da mejores rendimientos.

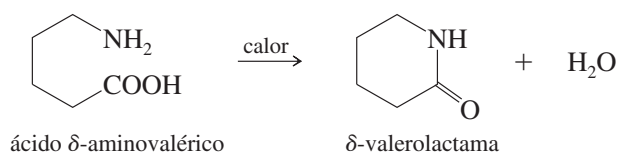


Ejemplo

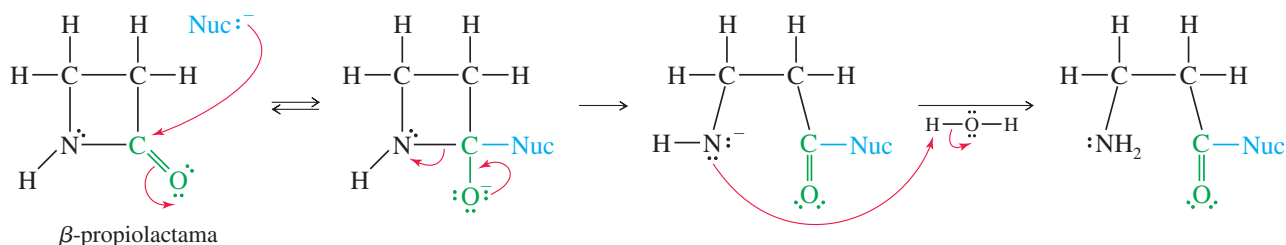


Formación de lactamas Las lactamas de cinco miembros (γ -lactamas) y las lactamas de seis miembros (δ -lactamas) se forman con frecuencia al calentar o al adicionar un agente deshidratante a los γ - y δ -aminoácidos correspondientes. Las lactamas que contienen anillos más pequeños o más grandes no se forman de manera rápida en estas condiciones.

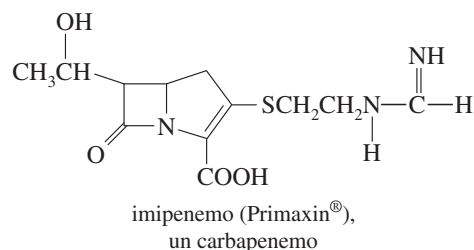
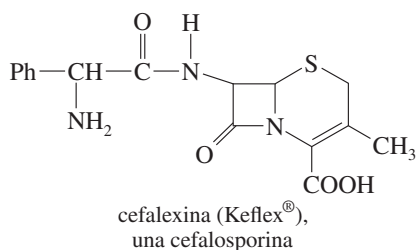
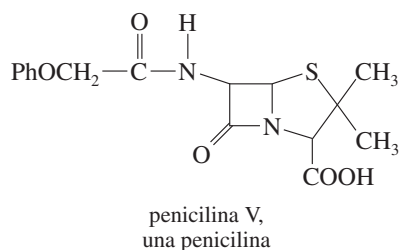




Reactividad biológica de las β -lactamas Las β -lactamas por lo general son amidas reactivas y son capaces de acilar a una gran variedad de nucleófilos. La tensión grande en el anillo de cuatro miembros es la fuerza motriz para la reactividad inusual de las β -lactamas. Cuando una β -lactama acila a un nucleófilo, el anillo se abre y se libera la tensión del anillo.

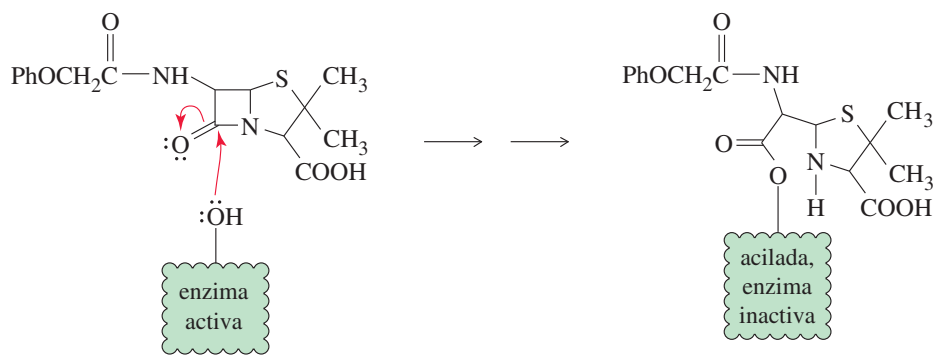


El anillo de β -lactama se encuentra en tres clases importantes de antibióticos, todos aislados de hongos. Las *penicilinas* tienen un anillo de β -lactama fusionado con un anillo de cinco miembros que contiene un átomo de azufre. Las *cefalosporinas* tienen un anillo de β -lactama fusionado con un anillo de seis miembros insaturado que contiene un átomo de azufre. Los *carbapenemos* tienen un anillo de β -lactama fusionado con un anillo de cinco miembros insaturado con un átomo de azufre enlazado al anillo. Las estructuras de la penicilina V, la cefalexina y el imipenemo ejemplifican estas tres clases de antibióticos.



Las bacterias resistentes a los fármacos inactivan los antibióticos β -lactámicos hidrolizando el enlace amida del anillo de la lactama. El Augmentin[®] es una mezcla de un antibiótico β -lactámico (amoxicilina) y clavulanato de potasio, un compuesto que bloquea a la enzima responsable de la hidrólisis. Esta combinación permite que la amoxicilina no sea desactivada por la enzima.

Estos antibióticos β -lactámicos es muy probable que funcionen interfiriendo la síntesis de las paredes celulares bacterianas. La figura 21-11 muestra cómo el grupo carbonilo de la β -lactama acila un grupo hidroxilo (de un residuo de serina) en una de las enzimas involucradas en la formación de la pared celular. La enzima acilada se inactiva para la síntesis de la proteína de la pared celular. Este paso de acilación es inusual debido a que convierte una amida en un éster, una reacción desfavorecida (puesta arriba) ya que es endotérmica. Sin embargo, la β -lactama libera la tensión del anillo de cuatro miembros activando a la amida lo suficiente para acilar a un alcohol y formar un éster; este paso es exotérmico porque libera energía.



■ FIGURA 21-11

Acción de los antibióticos β -lactámicos. Los antibióticos β -lactámicos funcionan por medio de la acilación e inactivación de una de las enzimas necesarias para formar la pared celular bacteriana.

PROBLEMA 21-36

Muestre cómo lograría las siguientes transformaciones sintéticas. Puede usar cualquier reactivo necesario.

- (a) *N*-etilbenzamida $\rightarrow$ benciletilamina (b) benzoato de etilo $\rightarrow$ *N*-etilbenzamida
(c) pirrolidina $\rightarrow$ *N*-acetilpirrolidina (d) ácido γ -aminobutírico $\rightarrow$ pirrolidina

PROBLEMA 21-37

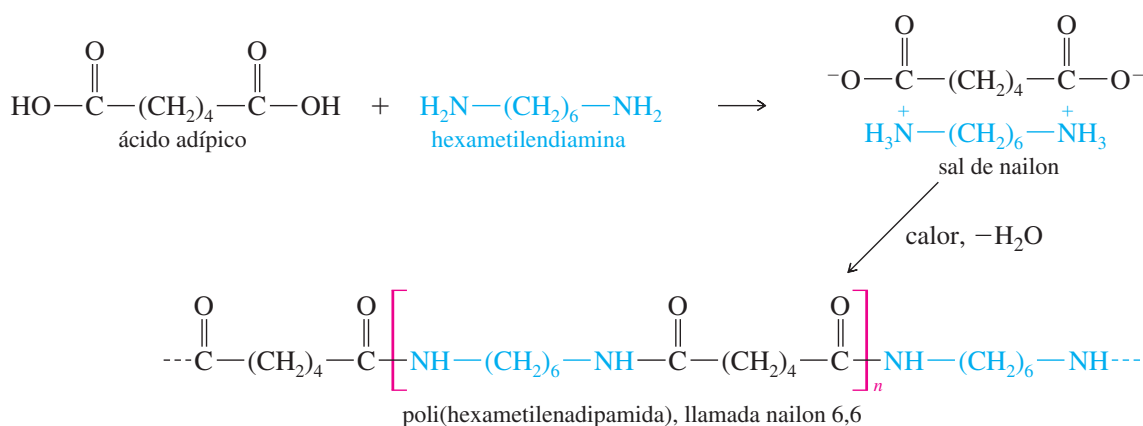
Muestre cómo lograría las siguientes síntesis usando amidas como intermediarios. Puede usar cualquier reactivo necesario.

- (a) ácido benzoico $\rightarrow$ bencildimetilamina (b) pirrolidina $\rightarrow$ *N*-etilpirrolidina
(c) ácido ciclopentanocarboxílico $\rightarrow$ ciclopentanocarbonitrilo

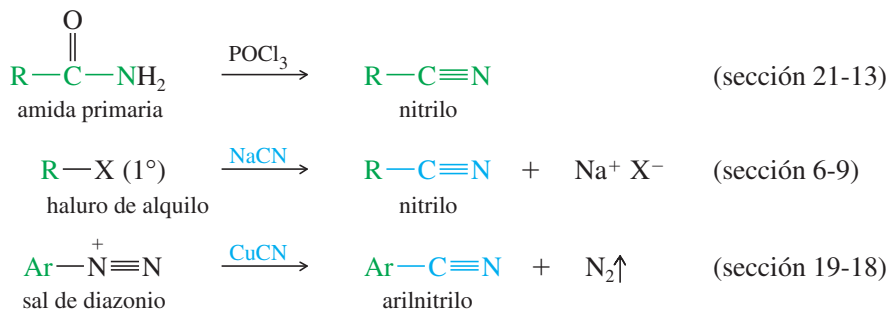


Producción de filamentos continuos de nylon.

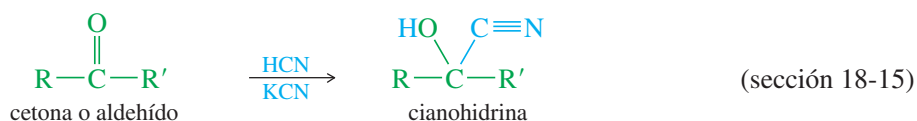
Poliamidas: nylon El descubrimiento del nylon en 1938 hizo posible la fabricación de muchas fibras, telas y plásticos altamente resistentes, que usamos en la actualidad. A la forma más común del nylon se le llama nylon 6,6 debido a que está formado por un diácido de seis carbonos y una diamina de seis carbonos en unidades repetidas. El nylon 6,6 se forma mezclando ácido adípico y hexano-1,6-diamina (nombre común: *hexametilendiamina*) para formar la *sal de nylon*, después se calienta la sal para eliminar el agua y formar los enlaces de amida. El producto fusionado se extrude en filamentos continuos y se estira para alinear las cadenas del polímero. La combinación de las cadenas del polímero alineadas en la fibra, más los enlaces por puentes de hidrógeno fuertes de las amidas entre las cadenas, da a las fibras de nylon una gran resistencia. En el capítulo 26 consideramos la química del nylon con más detalle.



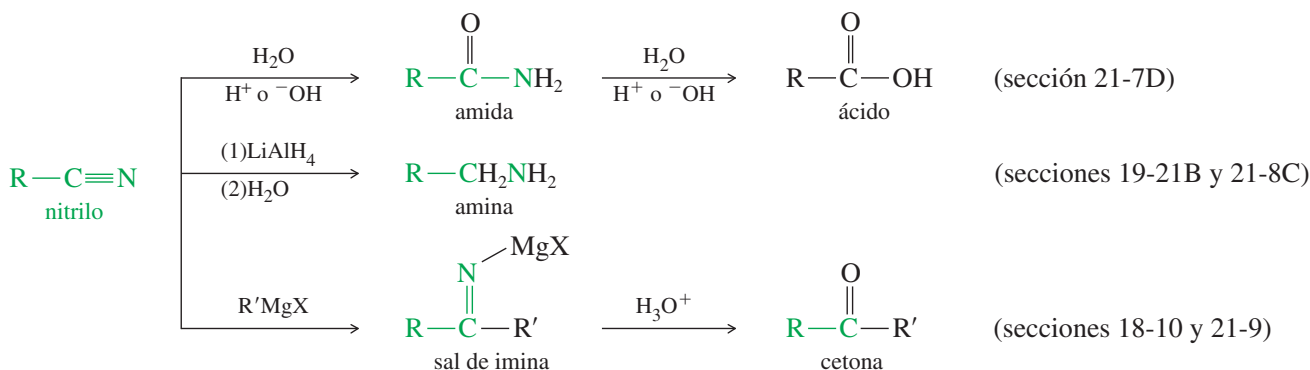
Aunque los nitrilos carecen de un grupo acilo, se consideran derivados de ácido debido a que se hidrolizan a ácidos carboxílicos. Los nitrilos con frecuencia se forman a partir de ácidos carboxílicos (con el mismo número de carbonos) por medio de la transformación a amidas primarias seguida por deshidratación. También se forman a partir de haluros y tosilatos de alquilo primarios (adicionando un carbono) por medio de la sustitución nucleofílica con el ion cianuro. Los cianuros de arilo se forman por medio de la reacción de Sandmeyer de una sal de arildiazonio con cianuro cuproso. Los α -hidroxinitrilos (cianohidrinas) se forman por medio de la reacción de cetonas y aldehídos con HCN.

**21-14**

Resumen de la química de los nitrilos



Reacciones de los nitrilos Los nitrilos experimentan hidrólisis ácida o básica para formar amidas, las cuales pueden hidrolizarse posteriormente a ácidos carboxílicos. La reducción de un nitrilo por medio de hidruro de litio y aluminio forma una amina primaria y la reacción con un reactivo de Grignard produce una imina que se hidroliza a una cetona.



La presencia de nitrilos en la atmósfera de otros planetas es importante debido a que pueden ser precursores para las moléculas biológicas. Por ejemplo, los nitrilos pueden dar origen a los aminoácidos (sección 24-5D), los cuales dan lugar a las proteínas.

PROBLEMA 21-38

Muestre cómo convertiría las siguientes materias primas a los nitrilos indicados:

- ácido fenilacético $\rightarrow$ fenilacetnitrilo
- ácido fenilacético $\rightarrow$ 3-fenilpropionitrilo
- p*-cloronitrobenzeno $\rightarrow$ *p*-clorobenzonitrilo

PROBLEMA 21-39

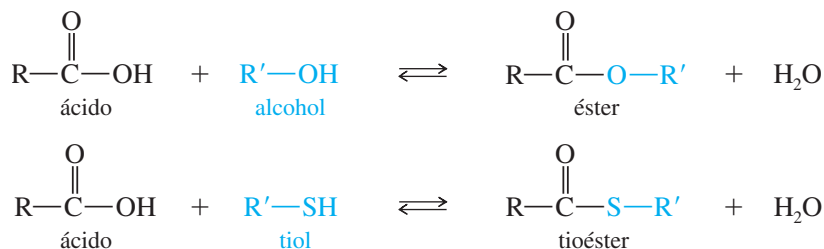
Muestre cómo puede efectuar cada transformación usando un nitrilo como intermediario. Puede usar cualquier reactivo necesario.

- hexan-1-ol $\rightarrow$ heptan-1-amina
- ciclohexanocarboxamida $\rightarrow$ ciclohexil etil cetona
- octan-1-ol $\rightarrow$ decan-2-ona

21-15

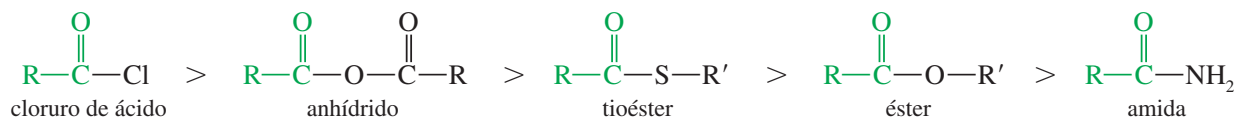
Tioésteres

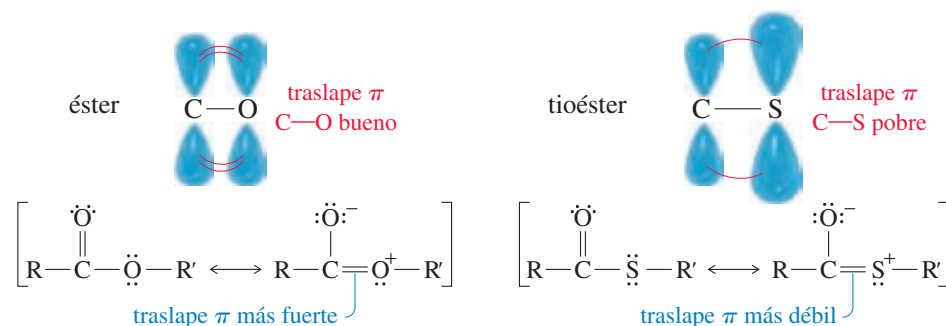
La mayoría de los ésteres carboxílicos están compuestos de ácidos carboxílicos y alcoholes. Un **tioéster** se forma a partir de un ácido carboxílico y un tiol. A los tioésteres también se les llaman *tiol ésteres* para enfatizar que son derivados de los tioles.



Los tioésteres son más reactivos hacia la sustitución nucleofílica de los grupos acilos que los ésteres normales, pero menos reactivos que los cloruros y anhídridos de ácido. Si adicionamos a los tioésteres al orden de reactividad, tenemos la siguiente secuencia:

Reactividad relativa





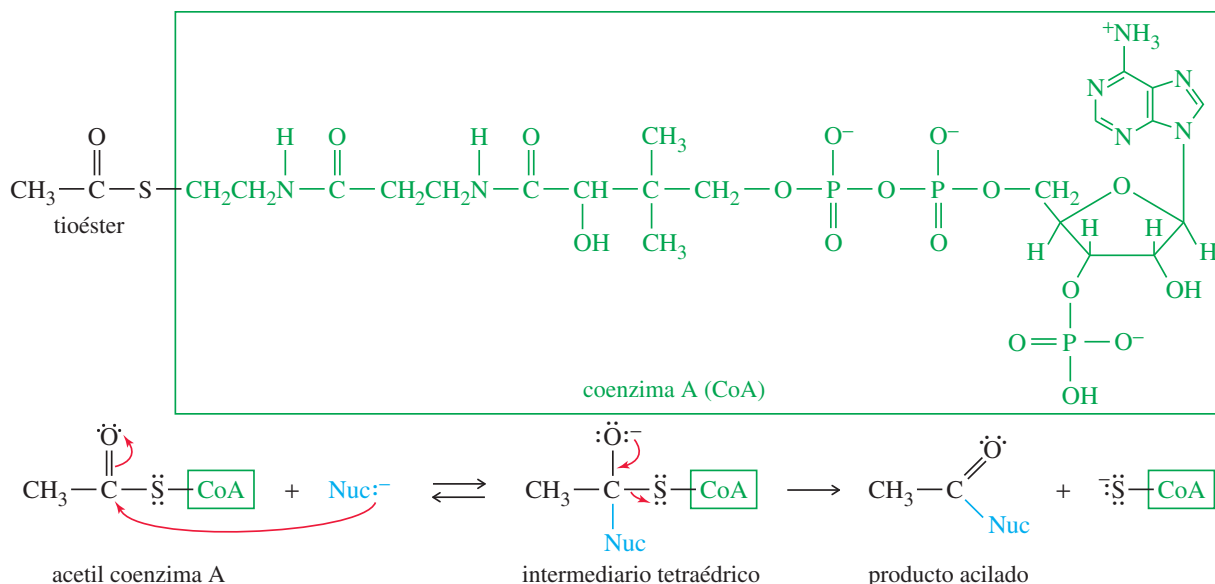
■ FIGURA 21-12

El traslape de los orbitales para la resonancia de un tioéster no es tan efectivo como en un éster.

La mayor reactividad de los tioésteres resulta por dos razones principales. Primero, la estabilización por resonancia de un tioéster es menor que la de un éster. En el tioéster, la segunda forma resonante involucra un traslape entre un orbital $2p$ del carbono y un orbital $3p$ del azufre (figura 21-12). Estos orbitales son de tamaños diferentes y están localizados a distancias diferentes de los núcleos. El traslape es débil y poco efectivo, dejando al enlace $C-S$ de un tioéster más débil que el enlace $C-O$ de un éster.

La segunda diferencia está en los grupos salientes: el anión de un alquilsulfuro ($^-:\ddot{S}-R$) es un mejor grupo saliente que un anión alcóxido ($^-:\ddot{O}-R$) debido a que el sulfuro es menos básico que un alcóxido, y el átomo de azufre que es más grande distribuye la carga negativa alrededor de un volumen espacial mayor. El azufre también es más polarizable que el oxígeno, lo que permite que esté más enlazado a medida que el anión de alquilsulfuro está saliendo (sección 6-11A).

Los sistemas vivos necesitan reactivos de acilación, pero los haluros y los anhídridos de ácido son muy reactivos para la acilación selectiva. Además, se hidrolizarían en las condiciones acuosas encontradas en los organismos vivos. Los tioésteres son menos propensos a la hidrólisis, sin embargo, son excelentes reactivos de acilación selectiva. Por estas razones, los tioésteres son agentes de acilación comunes en los sistemas vivos. Muchas de las acilaciones bioquímicas involucran la transferencia de grupos acilo a partir de los tioésteres de la coenzima A (CoA). La figura 21-13 muestra la estructura de la acetil coenzima A, junto con el mecanismo para la transferencia del grupo acetilo a un nucleófilo. De hecho, la acetil CoA actúa como un equivalente estable en el agua del cloruro de acetilo (o del anhídrido acético) en los sistemas vivos.



■ FIGURA 21-13

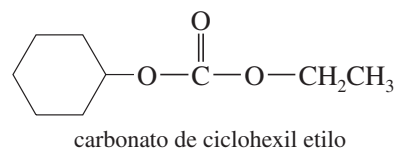
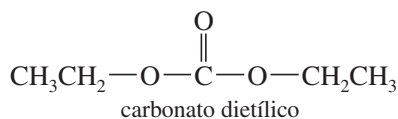
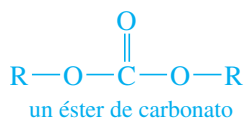
La coenzima A (CoA) es un tiol cuyos tioésteres actúan como reactivos para la transferencia bioquímica de grupos acilo. La acetil CoA transfiere un grupo acetilo a un nucleófilo, siendo la coenzima A el grupo saliente.

Ésteres y amidas del ácido carbónico

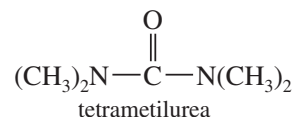
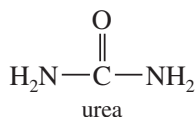
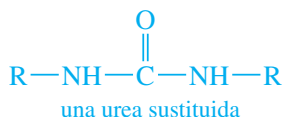
El **ácido carbónico** (H_2CO_3) se forma de manera reversible cuando el dióxido de carbono se disuelve en agua. Todas las bebidas carbonatadas contienen ácido carbónico en equilibrio con CO_2 y agua.



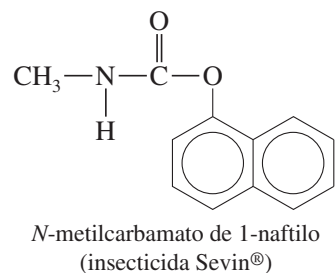
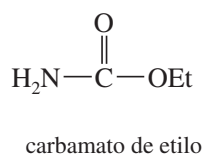
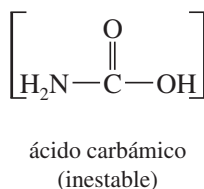
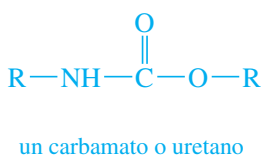
Aunque el ácido carbónico en sí siempre está en equilibrio con dióxido de carbono y agua, tiene varios derivados estables importantes. Los **ésteres de carbonato** son diésteres del ácido carbónico, con dos grupos alcoxi que reemplazan a los grupos hidroxilo del ácido carbónico.



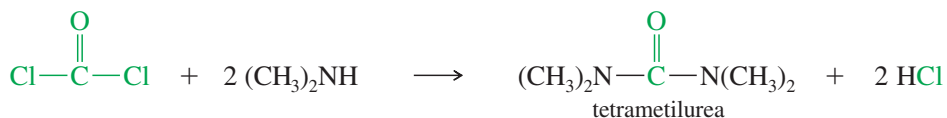
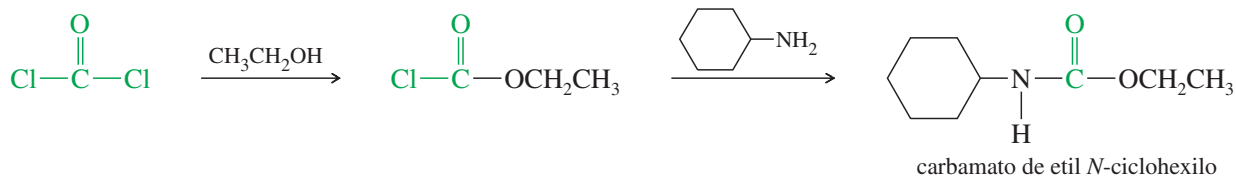
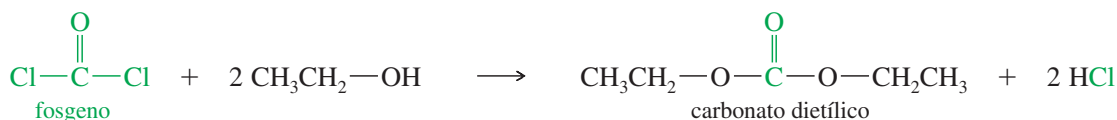
Las **ureas** son diamidas del ácido carbónico, con dos átomos de nitrógeno enlazados al grupo carbonilo. La urea no sustituida, llamada simplemente *urea*, es el producto de desecho excretado por los mamíferos a partir del metabolismo de las proteínas en exceso.



Los **ésteres de carbamato (uretanos)** son los ésteres estables del **ácido carbámico** inestable, la monoamida del ácido carbónico.



Muchos de estos derivados pueden sintetizarse por medio de la sustitución nucleofílica de los grupos acilo del fosgeno, el cloruro de ácido del ácido carbónico.



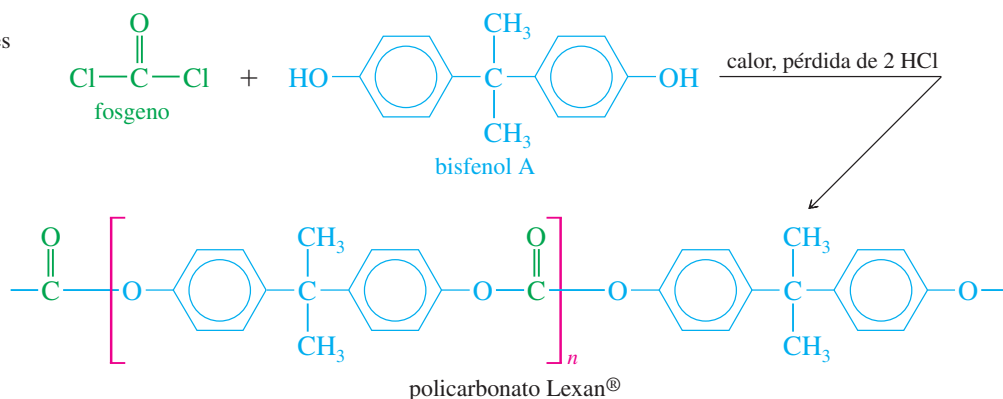
Otra manera de preparar uretanos es tratar un alcohol o un fenol con un **isocianato**, el cual es un anhídrido de un ácido carbámico. Aunque el ácido carbámico es inestable, el uretano es estable. De esta manera se prepara el insecticida Sevin®.



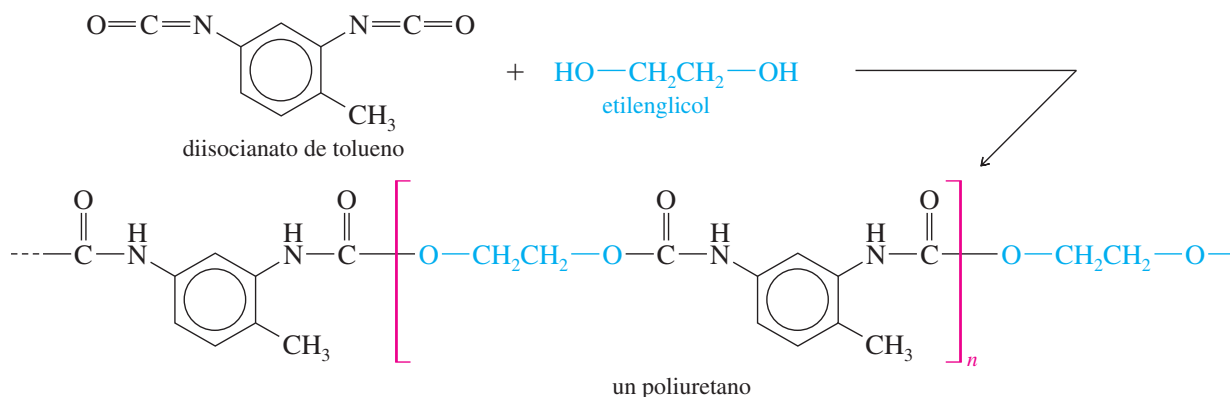
Antes del desarrollo de las ruedas de poliuretano resistentes y duras, los patines para la calle usaban ruedas de acero que se paraban en seco cuando golpeaban una piedrita o al pasar por las grietas en el pavimento. Los patines en línea no existirían sin la tecnología de los polímeros, usados en las ruedas y en el plástico ABS resistente usado en la parte superior de los mismos.

- ¿Qué tipo de compuesto es el fosfato de carbamoilo? ¿Esperaría que dicho compuesto reaccione con una amina para formar una amida?
- ¿Qué tipo especial de amida es el *N*-carbamoilaspartato?
- ¿Qué tipo de reacción es la ciclación del *N*-carbamoilaspartato al dihidroorotato?
- ¿El orotato es aromático? Dibuje la estructura de la pirimidina. ¿Por qué al orotato se le considera una “base pirimidínica”? (*Sugerencia*: considere los tautómeros).

Policarbonatos y poliuretanos La química de los derivados del ácido carbónico es muy importante debido a que dos grandes clases de polímeros están enlazados por uniones que contienen estos grupos funcionales: los **policarbonatos** y los **poliuretanos**. Los policarbonatos son polímeros enlazados por el enlace éster del carbonato, y los poliuretanos son polímeros enlazados por el enlace éster del carbamato. El policarbonato Lexan® es un polímero transparente resistente usado en las ventanas a prueba de balas y en los cascos para motociclistas. El diol usado para preparar el Lexan® es un fenol llamado *bisfenol A*, una materia prima común en la síntesis de poliéster y poliuretano.

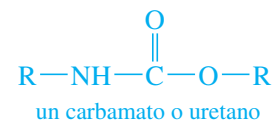
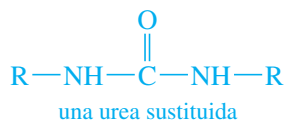
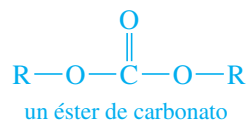
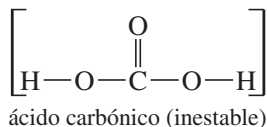


Cuando un diol reacciona con un diisocianato el resultado es un poliuretano, un compuesto con dos grupos isocianato. Un compuesto común del poliuretano se prepara por medio de la reacción del etilenglicol con el *diisocianato de tolueno*.

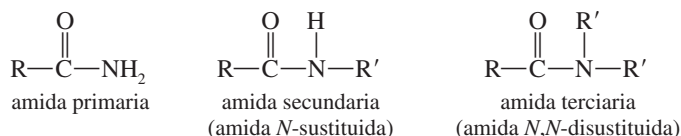


21 Glosario

ácido carbónico Ácido dicarboxílico con un átomo de carbono, HOCOOH . El ácido carbónico es inestable y está en equilibrio constante con dióxido de carbono y agua. Sin embargo, sus ésteres y amidas son estables. (p. 1030)

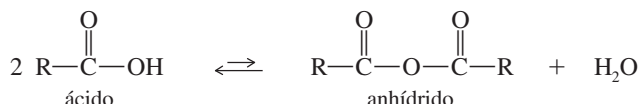


amida Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un átomo de nitrógeno con sus hidrógenos o grupos alquilo enlazados. Una amida está compuesta de un ácido carboxílico y una amina. (p. 982)



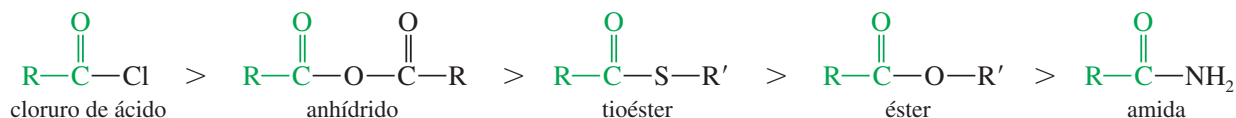
amonólisis de un éster Reacción de un éster con el amoníaco (o una amina) para formar una amida y un alcohol. (p. 1002)

anhídrido (anhídrido de ácido carboxílico) Derivado activado de ácido formado a partir de dos moléculas de ácido con la pérdida de una molécula de agua. Un **anhídrido mixto** es un anhídrido formado a partir de dos moléculas de ácido distintas. (p. 985)



derivados de ácido Compuestos que contienen grupos funcionales que pueden convertirse en ácidos carboxílicos por medio de hidrólisis ácida o básica. (p. 980)

Reactividad relativa

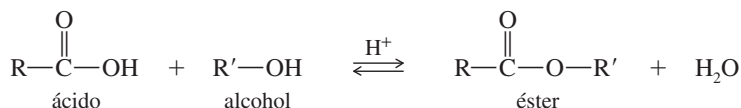


éster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un grupo alcoxilo. Un éster está compuesto por un ácido carboxílico y un alcohol. (p. 981)

éster de carbamato Vea **uretano**. (p. 1030)

éster de carbonato Un diéster del ácido carbónico. (p. 1030)

esterificación de Fischer (pp. 960, 1022)



haluro de ácido (haluro de acilo) Derivado activado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un halógeno, por lo regular cloro. (p. 984)

isocianato Compuesto con fórmula $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$. (p. 1030)

lactama Amida cíclica. (p. 983)

lactona Éster cíclico. (p. 981)

nitrilo Compuesto orgánico que contiene el **grupo ciano**, $\text{C}\equiv\text{N}$. (p. 983)

polímero Molécula grande compuesta por muchas unidades más pequeñas (monómeros) enlazados entre sí. (p. 1024)

poliamida (nailon): polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas por medio de enlaces amida. (p. 1027)

policarbonato: polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas entre sí por medio de enlaces éster de un carbonato. (p. 1032)

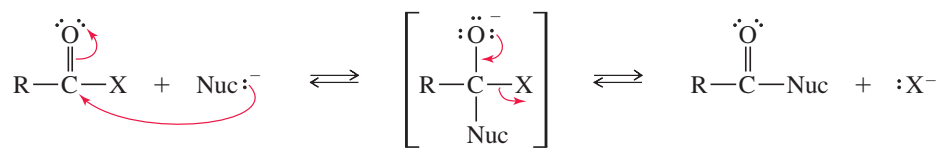
poliéster: polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas por medio de enlaces éster. (p. 1024)

poliuretano: polímero en el que las unidades del monómero están enlazadas entre sí por medio de enlaces del éster de un carbamato (uretano). (p. 1032)

reordenamiento de amidas de Hofmann Transformación de una amida primaria a una amina (con un carbono menos) por medio de la reacción con una disolución básica de bromo. El grupo $\text{C}=\text{O}$ se pierde como CO_2 (pp. 921, 1025)

saponificación Hidrólisis básica de un éster para dar un alcohol y una sal de carboxilato. (p. 1009)

sustitución nucleofílica en el grupo acilo Un nucleófilo sustituye un grupo saliente en el átomo de carbono del grupo carbonilo. La sustitución nucleofílica en el grupo acilo por lo general se lleva a cabo a través del siguiente **mecanismo de adición-eliminación**. (p. 996)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

tioéster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se sustituye por un átomo de azufre con su grupo alquilo o arilo enlazados a él. Un tioéster está compuesto por un ácido carboxílico y un tiol. (p. 1028)

transesterificación Sustitución de un grupo alcoxi por otro en un éster. La transesterificación puede llevarse a cabo en condiciones ácidas o básicas. (p. 1005)

transferencia de grupos acilo Otro término para la *sustitución nucleofílica del grupo acilo*. El término *transferencia de grupos acilo* enfatiza la “transferencia” del grupo acilo del grupo saliente al nucleófilo atacante. (p. 996)

triglicérido (triacilglicerol) Triéster del triol glicerol, esterificado con tres ácidos grasos. (p. 1006)

urea Diamida del ácido carbónico. (p. 1030)

uretano (éster de carbamato) Éster de un **ácido carbámico**, $\text{RNH}-\text{COOH}$; un monoéster, monoamida del ácido carbónico. (p. 1030)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 21

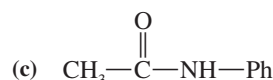
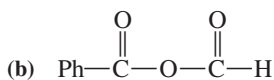
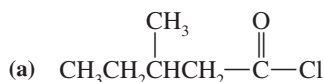
1. Nombrar los derivados de los ácidos carboxílicos y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Comparar las propiedades físicas de los derivados de ácido y explicar los puntos de ebullición y los puntos de fusión muy altos de las amidas.
3. Interpretar los espectros de los derivados de ácido y usar la información espectroscópica para determinar sus estructuras. Mostrar cómo la frecuencia del estiramiento del grupo carbonilo en el IR depende de la estructura del derivado de ácido.
4. Mostrar cómo los derivados de ácidos se interconvierten con facilidad por medio de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo a partir de los derivados más reactivos a los derivados menos reactivos. Mostrar cómo sirven los cloruros de ácidos como intermediarios activados para convertir ácidos en derivados de ácido.
5. Mostrar cómo se usa la catálisis ácida para sintetizar derivados de ácido, como en la esterificación de Fischer y en la transesterificación. Proponer un mecanismo para estas reacciones.
6. Mostrar cómo se hidrolizan los derivados de ácido a ácidos carboxílicos, y explicar por qué un ácido o una base es un catalizador adecuado para la hidrólisis. Proponer un mecanismo para estas hidrólisis.
7. Mostrar qué reactivos se usan para reducir derivados de ácidos y mostrar los productos de la reducción.
8. Mostrar los productos que resultan de la adición de reactivos de Grignard y de organolitio a los derivados de ácido y proponer mecanismos para estas reacciones.
9. Resumir la importancia, usos y reacciones especiales de cada tipo de derivado de ácido.

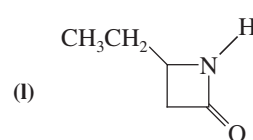
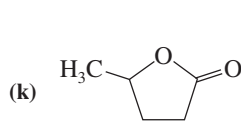
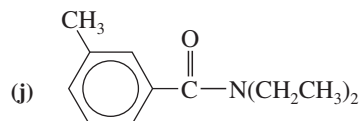
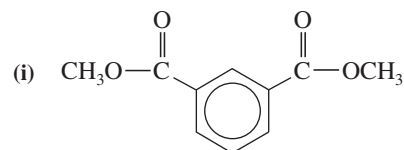
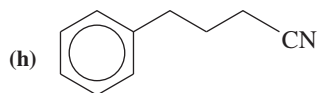
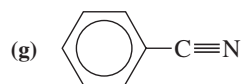
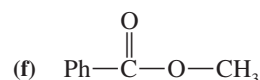
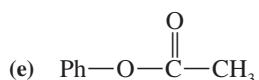
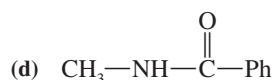
Problemas de estudio

21-43 Defina cada término y dé un ejemplo:

- | | | | |
|--|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| (a) sustitución nucleofílica en el grupo acilo | (b) cloruro de ácido | (c) anhídrido | (d) tioéster |
| (e) éster | (f) amida primaria | (g) nitrilo | (h) un ion carboxilato |
| (i) esterificación de Fischer | (j) transesterificación | (k) saponificación | (l) acilación de Friedel-Crafts |
| (m) amonólisis de un éster | (n) reordenamiento de Hofmann | (o) anhídrido mixto | (p) lactona |
| (q) éster de un carbonato | (r) poliéster | (s) uretano | (t) lactama |
| (u) una dialquilurea | (v) ácido carbónico | (w) policarbonato | (x) poliuretano |

21-44 Proporcione los nombres adecuados para los siguientes compuestos:





21-45 Prediga los productos principales formados cuando el cloruro de benzoilo (PhCOCl) reacciona con los siguientes reactivos.

(a) etanol

(b) acetato de sodio

(c) anilina

(d) anisol y cloruro de aluminio

(e) bromuro de fenilmagnesio en exceso, después ácido diluido

(f) $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$

21-46 La transesterificación y la esterificación de Fischer catalizadas por un ácido se llevan a cabo por medio de mecanismos casi idénticos. La transesterificación también se puede llevar a cabo por medio de un mecanismo catalizado por una base, pero todos los intentos para la esterificación de Fischer catalizada por una base (usando OR^- , por ejemplo) han fracasado. Explique por qué la esterificación de Fischer no puede ser catalizada por una base.

21-47 Prediga los productos de las siguientes reacciones.

(a) fenol + anhídrido acético

(b) fenol + anhídrido acético fórmico

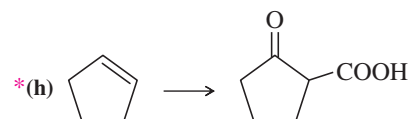
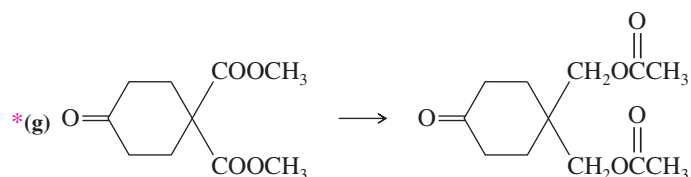
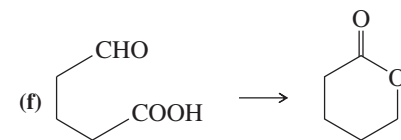
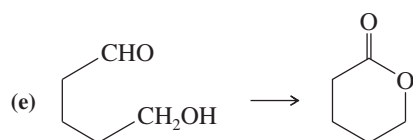
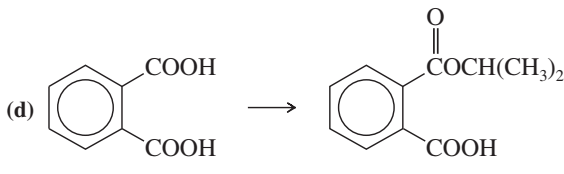
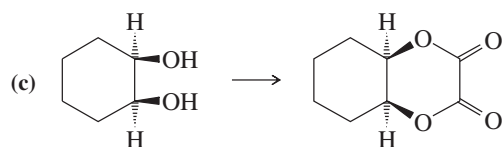
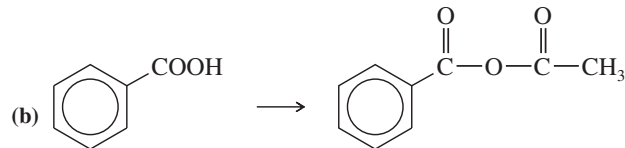
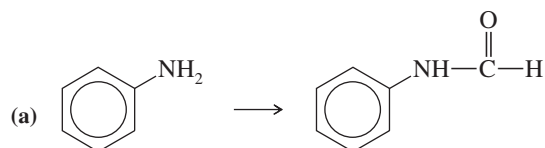
(c) anilina + anhídrido ftálico

(d) anisol + anhídrido succínico y cloruro de aluminio

(e) $\text{Ph—CH(OH)—CH}_2\text{—NH}_2$ + 1 equivalente de anhídrido acético

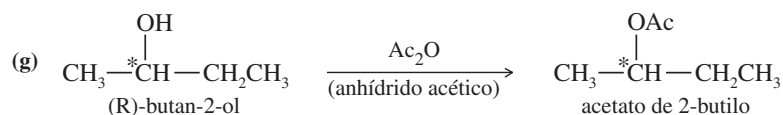
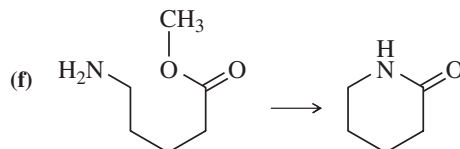
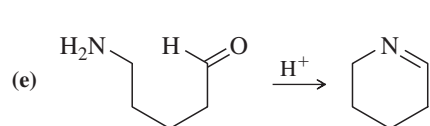
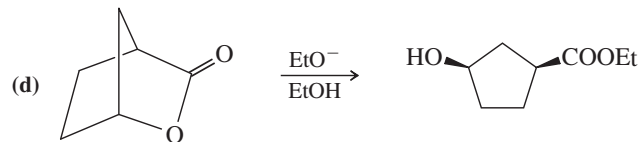
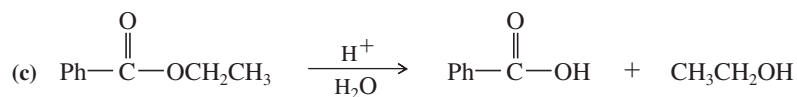
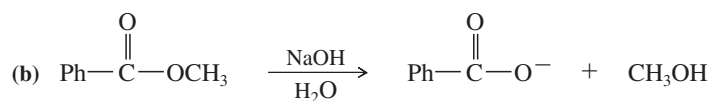
(f) $\text{Ph—CH(OH)—CH}_2\text{—NH}_2$ + anhídrido acético en exceso

21-48 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis con buenos rendimientos.



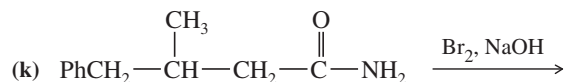
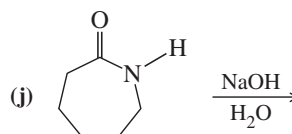
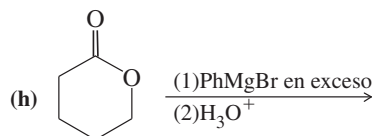
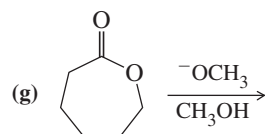
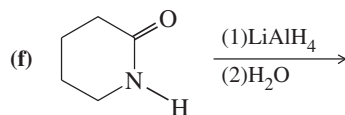
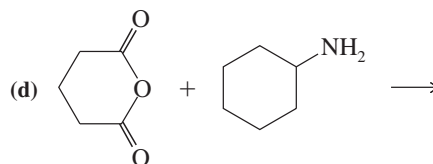
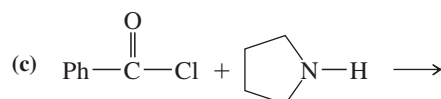
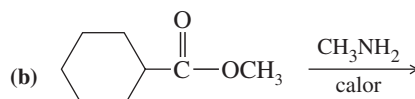
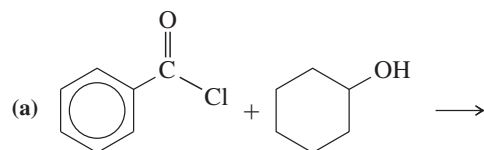
21-49 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.



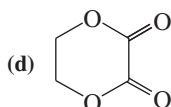
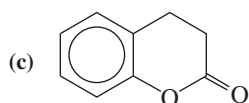
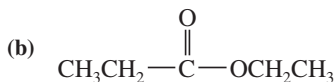
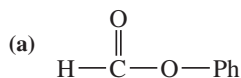


¿Esta reacción procede con retención, inversión o racemización del átomo de carbono asimétrico?

21-50 Prediga los productos de las siguientes reacciones.



21-51 Prediga los productos de la saponificación de los siguientes ésteres.

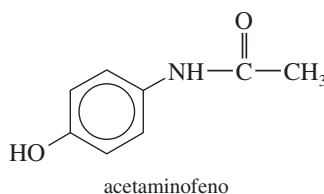
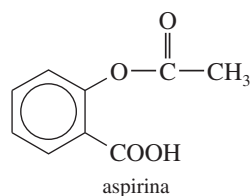


21-52 Una extracción etérea de la nuez moscada proporciona grandes cantidades de *trimiristina*, un sólido cristalino ceroso con punto de fusión de 57 °C. El espectro de IR de la trimiristina muestra una absorción muy intensa en 1733 cm⁻¹. La hidrólisis básica de la trimiristina produce 1 equivalente de glicerol y 3 equivalentes de ácido mirístico (ácido tetradecanoico).

(a) Dibuje la estructura de la trimiristina.

(b) Prediga los productos formados cuando se trata la trimiristina con hidruro de litio y aluminio, seguido por la hidrólisis acuosa de las sales de aluminio.

21-53 La aspirina y el acetaminofeno son dos analgésicos muy usados. Muestre cómo sintetizaría estos fármacos a partir del fenol.



21-54 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis. Algunas de estas transformaciones pueden requerir más de un paso.

(a) alcohol isopentílico → acetato de isopentilo (aceite de plátano)

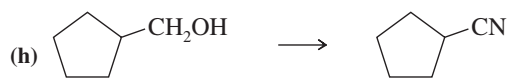
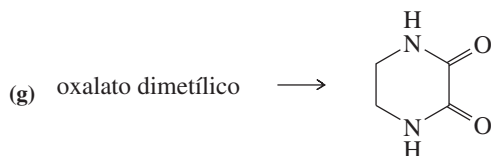
(b) ácido 3-etilpentanoico → 3-etilpentanonitrilo

(c) isobutilamina → *N*-isobutilformamida

(d) acetato de etilo → 3-metilpentan-3-ol

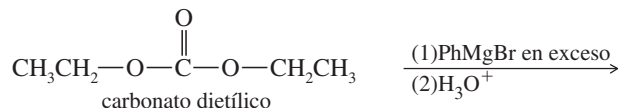
(e) ciclohexilamina → *N*-ciclohexilacetamida

(f) bromociclohexano → dicitclohexilmetanol



21-55 Los reactivos de Grignard se adicionan a los ésteres de carbonato como se adicionan a otros ésteres.

(a) Prediga el producto principal de la siguiente reacción.



(b) Muestre cómo sintetizaría 3-etilpentan-3-ol usando carbonato dietílico y bromuro de etilo como sus únicos reactivos orgánicos.

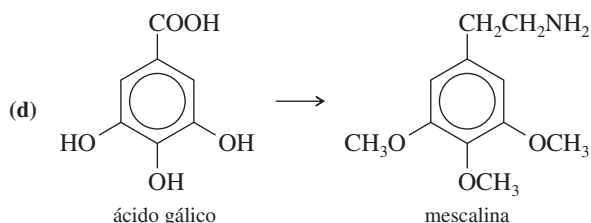
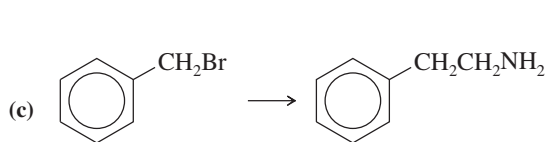
* (c) El carbonato dietílico es un reactivo líquido que es fácil de manejar. En contraste, el fosgeno es un gas altamente tóxico y corrosivo. Muestre cómo podría usar carbonato dietílico en vez de fosgeno para preparar Lexan[®]. También muestre cómo podría usar carbonato dietílico en vez de isocianato de metilo para preparar el insecticida Sevin[®].

***21-56** Se adiciona un mol de cloruro de acetilo a un litro de trietilamina, dando como resultado una reacción exotérmica vigorosa. Una vez que la mezcla de la reacción se ha enfriado, se adiciona 1 mol de etanol. Ocurre otra reacción exotérmica vigorosa. La mezcla se analiza y se descubre que contiene trietilamina, acetato de etilo y cloruro de trietilamonio. Proponga un mecanismo para las dos reacciones exotérmicas.

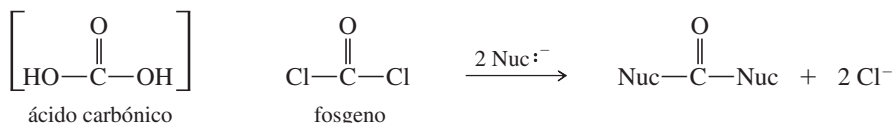
21-57 Muestre cómo lograría las siguientes síntesis en varios pasos, usando la materia prima indicada y cualquier reactivo necesario.

(a) 6-hepten-1-ol $\longrightarrow$ ϵ -caprolactona

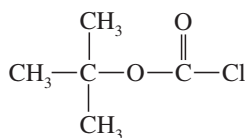
(b) metoxibenceno $\longrightarrow$ *p*-metoxibenzamida



- 21-58** El fosgeno es el cloruro de ácido del ácido carbónico. Aunque el fosgeno se usó como un gas de guerra en la Primera Guerra Mundial, ahora se usa como un reactivo para la síntesis de muchos productos útiles. El fosgeno reacciona como otros cloruros de ácido, pero puede reaccionar dos veces.



- (a) Prediga los productos formados cuando el fosgeno reacciona con propan-2-ol en exceso.
 (b) Prediga los productos formados cuando el fosgeno reacciona con 1 equivalente de metanol, seguido por 1 equivalente de anilina.
 (c) El cloruro de *ter*-butiloxycarbonilo es un reactivo importante para la síntesis de péptidos y proteínas (capítulo 24). Muestre cómo usaría el fosgeno para sintetizar cloruro de *ter*-butiloxycarbonilo.

cloruro de *ter*-butiloxycarbonilo

- (d) Muestre cómo usaría el fosgeno para preparar el insecticida Sevin®.

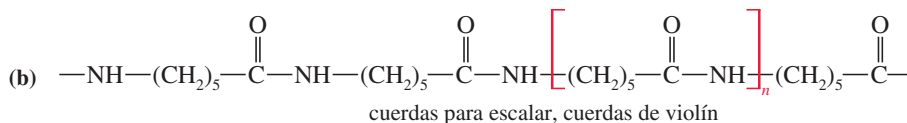
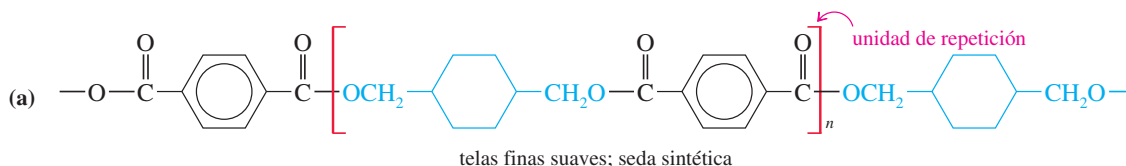
- 21-59** Un estudiante acaba de adicionar amoníaco al ácido hexanoico y comienza a calentar la mezcla cuando le llaman por teléfono. Después de una larga conversación, regresa y encuentra que la mezcla se ha sobrecalentado y se ha vuelto negra. Destila los componentes volátiles y recristaliza el residuo sólido. Entre los componentes que aísla están el compuesto A (un líquido; fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$) y B (un sólido; fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$). El espectro de infrarrojo de A muestra una absorción aguda e intensa en 2247 cm^{-1} . El espectro de infrarrojo de B muestra absorciones en 3390 , 3200 y 1665 cm^{-1} . Determine las estructuras de los compuestos A y B.

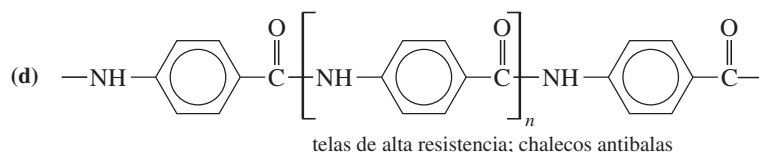
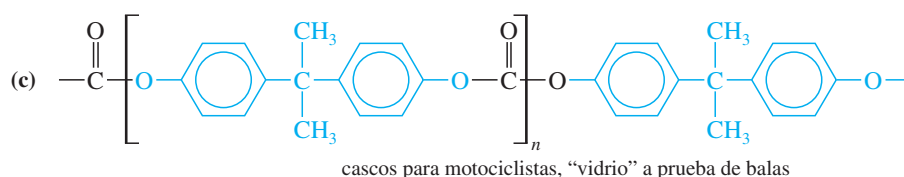
- 21-60** En la sección 21-16, vimos que el insecticida Sevin® se prepara por medio de la reacción de 1-naftol con isocianato de metilo. La planta de Union Carbide en Bhopal, India, usó una vez este proceso para preparar Sevin® con el fin de usarlo como insecticida en la agricultura. El 3 de diciembre de 1984, por accidente o por sabotaje, se abrió una válvula que dejó pasar agua a un tanque grande de isocianato de metilo. La presión y la temperatura dentro del tanque se elevaron de manera drástica, y las válvulas liberadoras de presión se abrieron para evitar que el tanque explotara. Una gran cantidad de isocianato de metilo escapó a través de las válvulas liberadoras de presión, y el vapor fluyó con la brisa a áreas pobladas, matando a alrededor de 2500 personas e hiriendo a muchas más.

- (a) Escriba una ecuación para la reacción que se llevó a cabo en el tanque. Explique por qué la presión y la temperatura se elevaron de esa manera.
 (b) Proponga un mecanismo para la reacción que escribió en el inciso (a).
 (c) Proponga una síntesis alterna del Sevin®. Desafortunadamente, la mejor síntesis alterna usa fosgeno, un gas que es aun más tóxico que el isocianato de metilo.

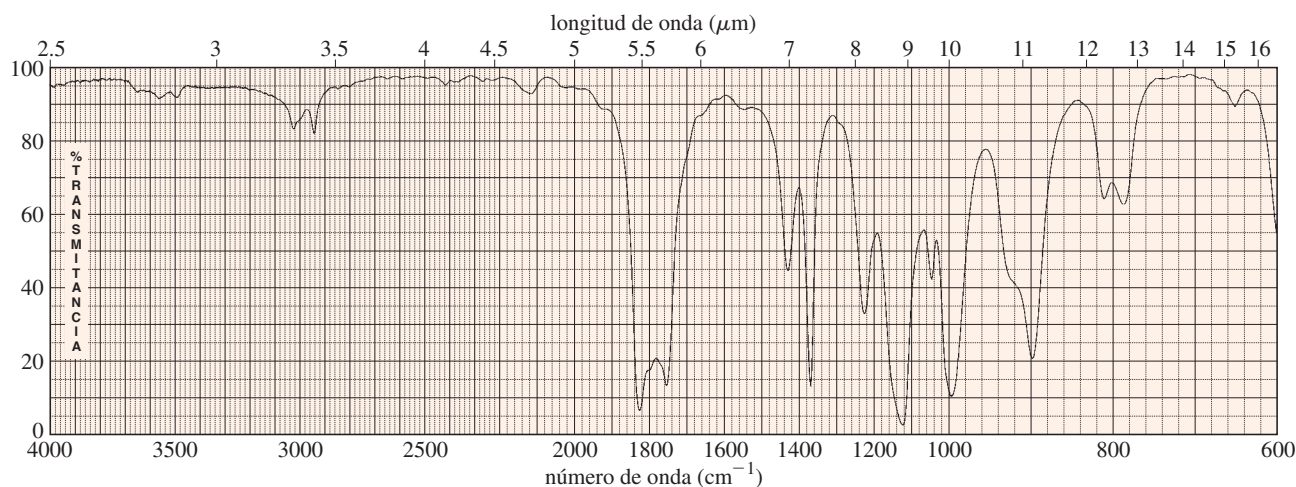
- 21-61** Se muestran las estructuras de cuatro polímeros útiles, junto con algunos de sus productos mejor conocidos. En cada caso,

- (i) Determine el tipo de polímero (poliamida, poliéster, etcétera).
 (ii) Dibuje las estructuras de los monómeros que serían producidos mediante una hidrólisis completa.
 (iii) Sugiera cuáles monómeros o derivados estables de los mismos podrían utilizarse para preparar estos polímeros.

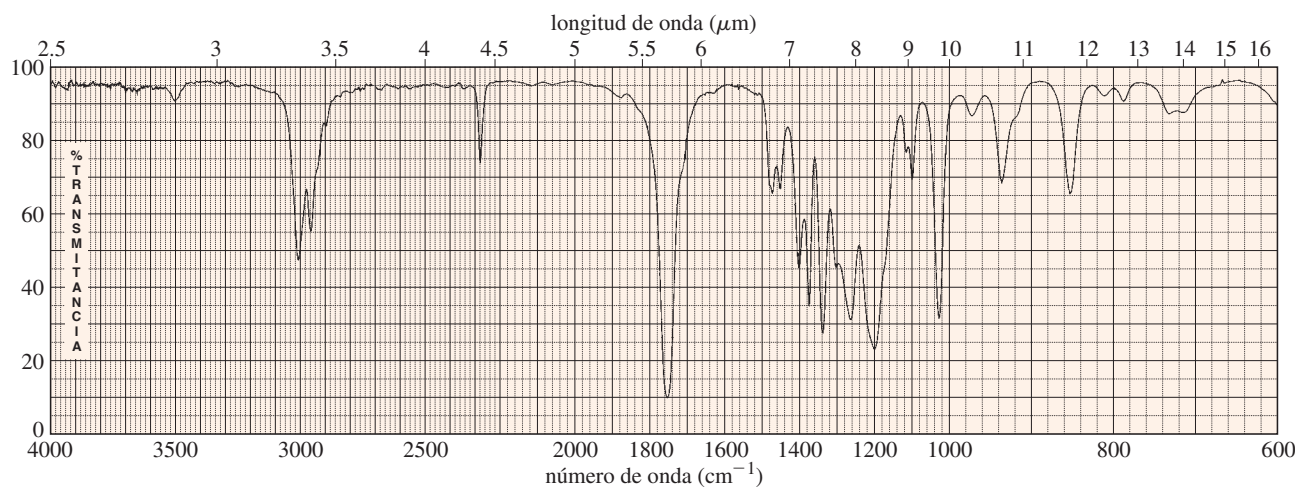


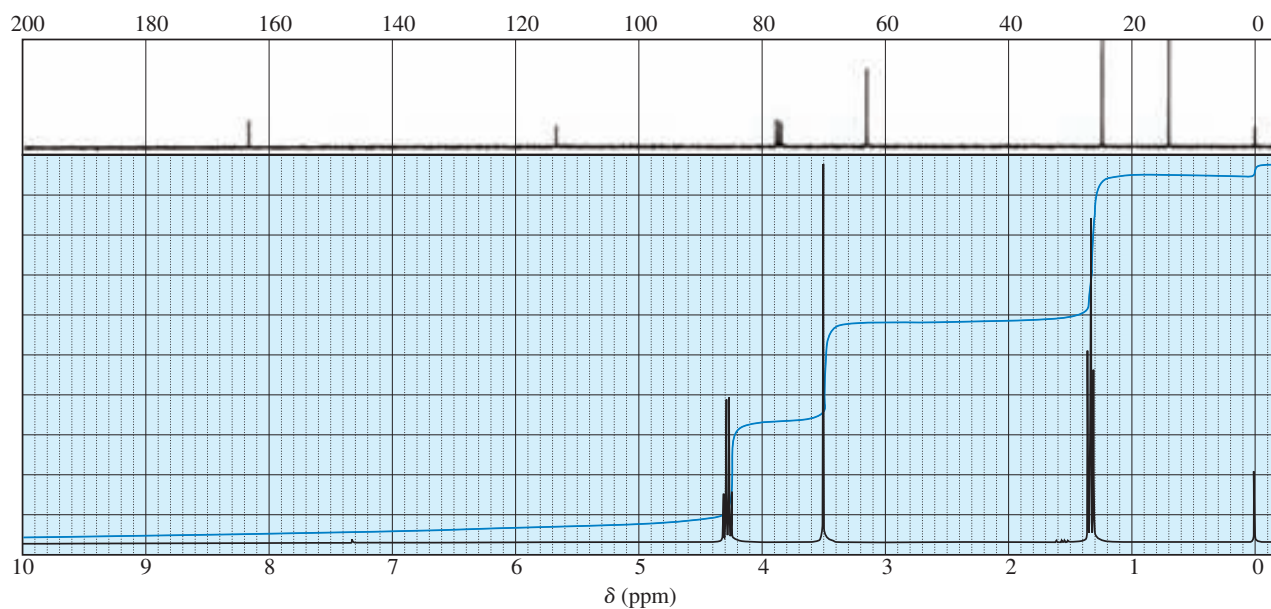


- 21-62** Una química fue llamada a una fábrica de aspirinas abandonada para determinar el contenido de un tambor muy corroído. Sabiendo que dos rescatistas se habían enfermado al respirar los vapores, se puso un equipo de respiración tan pronto como observó un olor intenso parecido al del vinagre pero mucho más picante. Entró al edificio y tomó una muestra del contenido del tambor. El espectro de masas mostró una masa molecular de 102 y el espectro de RMN sólo mostró un singlete en $\delta 2.15$. El espectro de IR, que se muestra a continuación, no dejó duda acerca de la identidad del compuesto. Identifique el compuesto y sugiera un método para su eliminación segura.

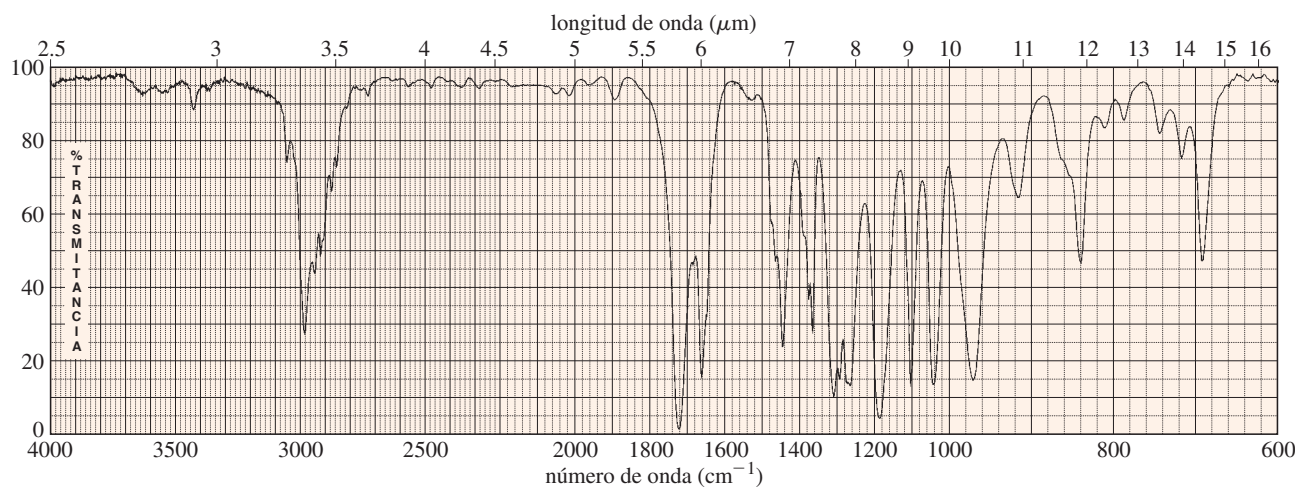
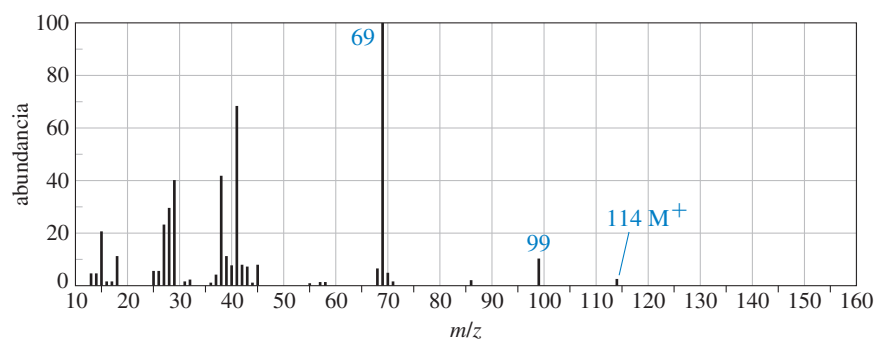


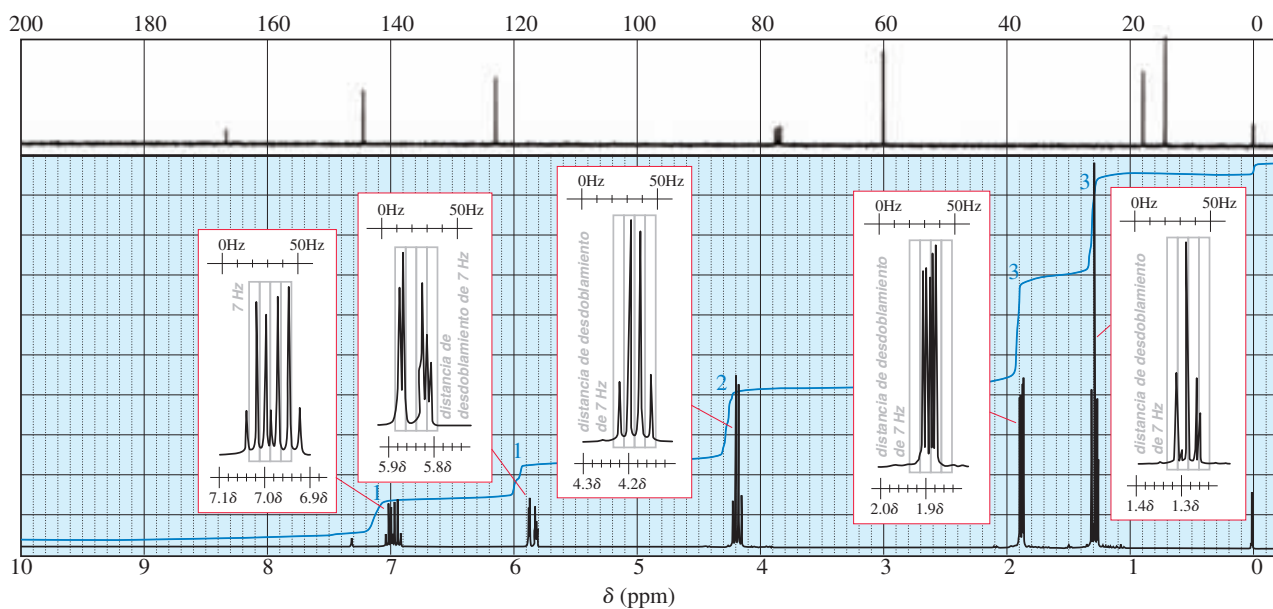
- *21-63** Se ha encontrado que el *p*-nitrobenzoato de metilo experimenta una saponificación más rápida que el benzoato de metilo.
- (a) Considere el mecanismo de la saponificación y explique las razones para este incremento en la rapidez.
- (b) ¿Esperaría que el *p*-metoxibenzoato de metilo experimente una saponificación más rápida o más lenta que el benzoato de metilo?
- 21-64** Un compuesto desconocido da un espectro de masas con un pico pequeño para el ion molecular en m/z 113, y un ion abundante en m/z 68. Aquí se muestran sus espectros de RMN y de IR. Determine la estructura y asigne las absorciones observadas. Proponga una fragmentación favorable para explicar el pico de EM abundante en m/z 68.



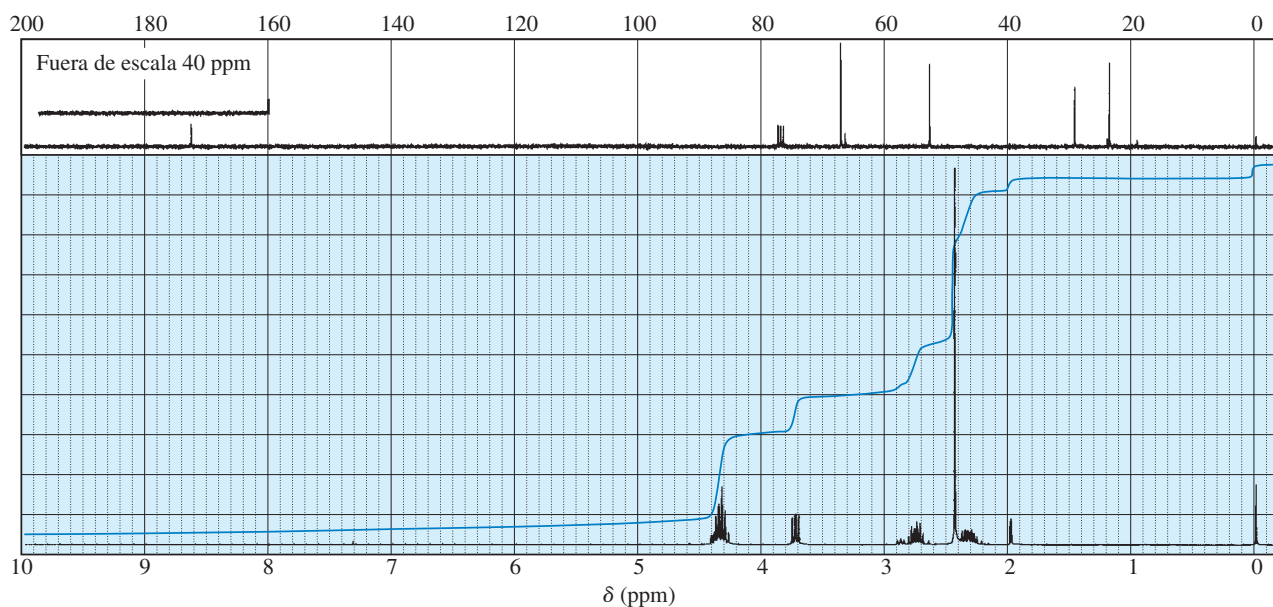
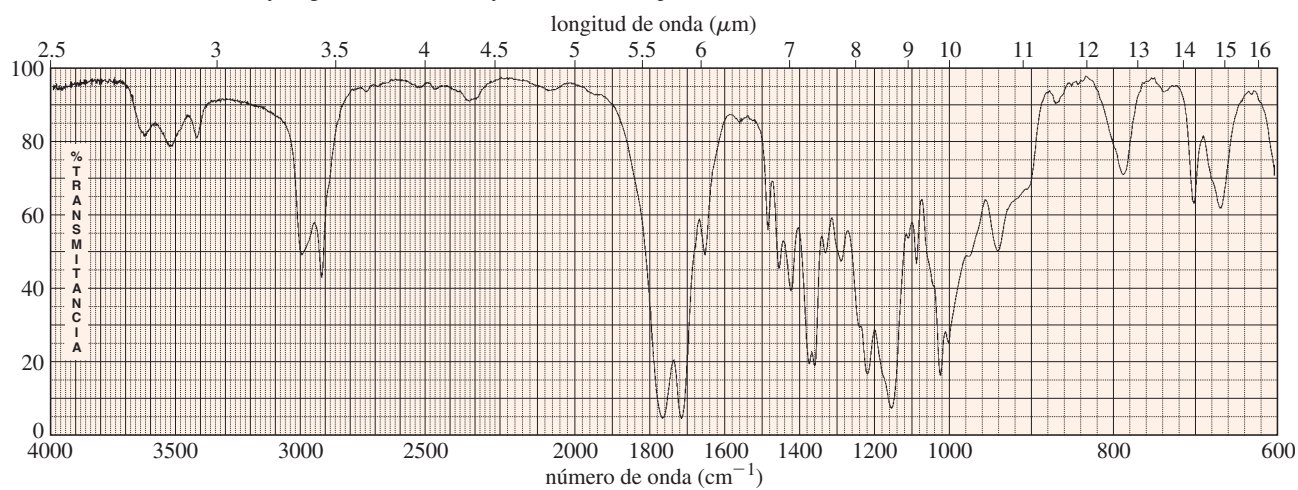


- 21-65** Un compuesto desconocido da los espectros de RMN, de IR y de masas mostrados a continuación. Proponga una estructura y asigne las absorciones observadas. Muestre las fragmentaciones que representen el ion abundante (pico base) en m/z 69 y el pico más pequeño en m/z 99.

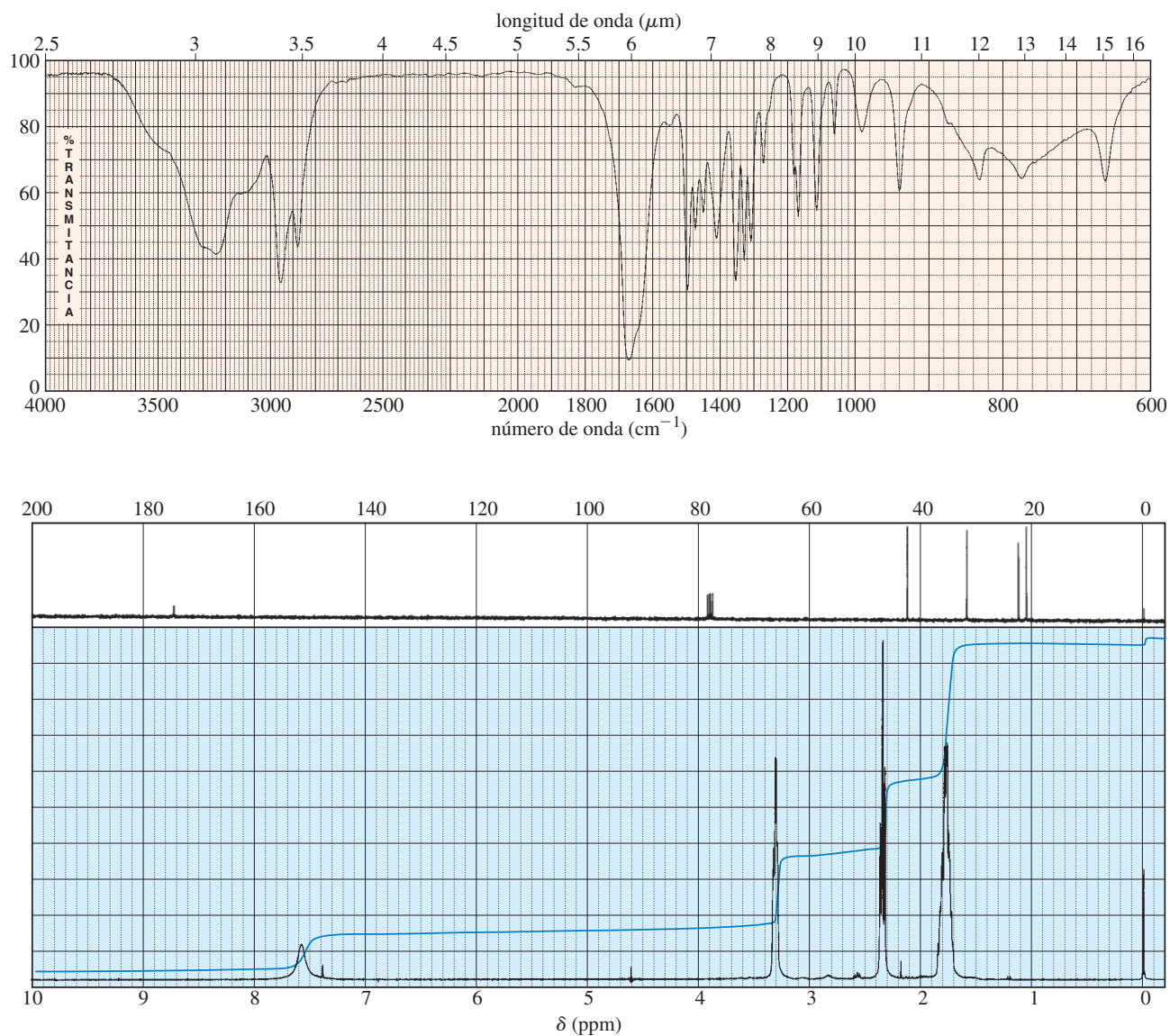




- *21-66 A continuación aparecen el espectro de IR, el espectro de RMN¹³C y el espectro de RMN ¹H de un compuesto desconocido (C₆H₈O₃). Determine la estructura y asigne las absorciones y señales de los espectros.

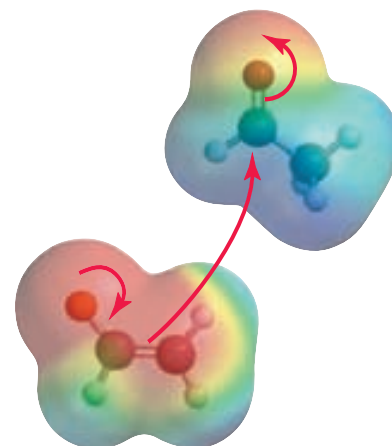


- *21-67 Un compuesto desconocido de fórmula molecular C_5H_9NO da los espectros de IR y de RMN mostrados aquí. La señal de RMN ancha en $\delta 7.55$ desaparece cuando la muestra se agita con D_2O . Proponga una estructura y asigne las absorciones y señales de los espectros.



CAPÍTULO 22

CONDENSACIONES Y SUSTITUCIONES EN ALFA DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS



22-1

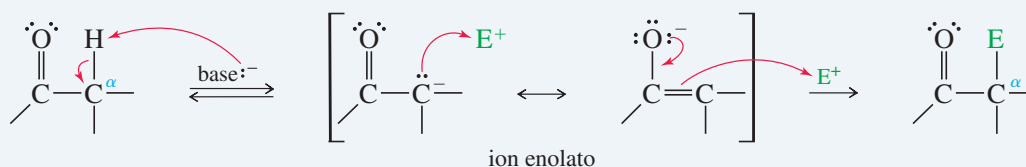
Introducción

Hasta ahora hemos estudiado dos de los tipos principales de reacciones de compuestos carbonílicos: adición y sustitución nucleofílicas en el grupo acilo. En estas reacciones, los grupos carbonilo actúan como un *electrófilo* aceptando electrones de un nucleófilo atacante. En este capítulo consideramos dos tipos más de reacciones: sustitución en el átomo de carbono junto al grupo carbonilo (llamada sustitución en alfa) y condensaciones de compuestos carbonílicos.

Las **sustituciones en alfa (α)** involucran la sustitución de un átomo de hidrógeno en el **átomo de carbono (α)** (el carbono junto al grupo carbonilo) por algún otro grupo. El hidrógeno (α) es más ácido debido a que el ion enolato que resulta de su eliminación se estabiliza por resonancia, con la carga negativa deslocalizada sobre el átomo de carbono α y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. La sustitución en alfa por lo general se lleva a cabo cuando el compuesto carbonílico se convierte a su ion enolato o a su tautómero enol. Ambas especies han perdido un átomo de hidrógeno de la posición alfa y son *nucleofílicas*. El ataque nucleofílico en un electrófilo forma un producto en el cual el electrófilo sustituye a uno de los hidrógenos en el átomo de carbono α .

MECANISMO 22-1 Sustitución en alfa

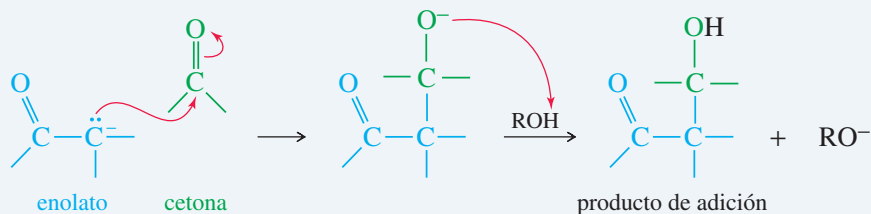
Paso 1: desprotonación de un carbono α para formar un enolato. **Paso 2:** ataque nucleofílico en un electrófilo.



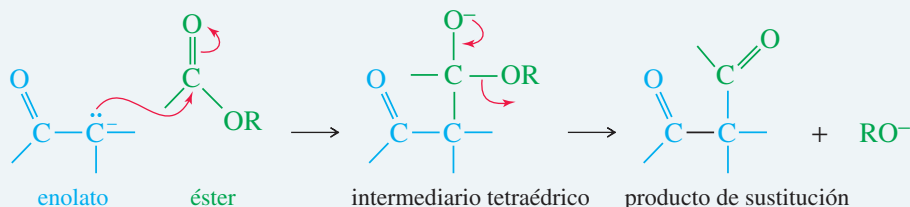
Las **condensaciones** de compuestos carbonílicos son sustituciones en alfa donde el electrófilo es otro compuesto carbonílico. Si el electrófilo es una cetona o un aldehído, entonces se adiciona el ion enolato al grupo carbonilo en una adición nucleofílica. Primero, el ion enolato ataca al grupo carbonilo para formar un alcóxido. La protonación del alcóxido forma el producto de adición.

Consejo para resolver problemas

Al dibujar los mecanismos, puede mostrar cualquier forma de resonancia de un enolato que ataca al electrófilo. El mecanismo 22-1 muestra ambas opciones.

MECANISMO 22-2 Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (una condensación)*Paso 1:* adición del enolato al grupo carbonilo.*Paso 2:* protonación del alcóxido.

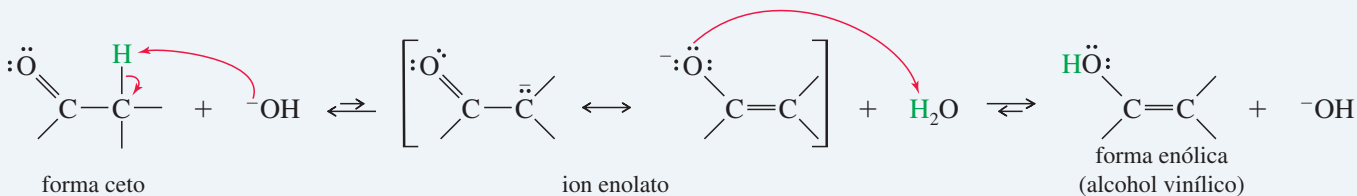
Si el electrófilo es un éster, entonces el éster experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo con el ion enolato actuando como el nucleófilo. Primero, la adición del enolato al éster forma un intermediario tetraédrico. La eliminación del grupo saliente (alcóxido) forma el producto de sustitución.

MECANISMO 22-3 Sustitución de un enolato en un éster (una condensación)*Paso 1:* adición del enolato.*Paso 2:* eliminación del alcóxido.

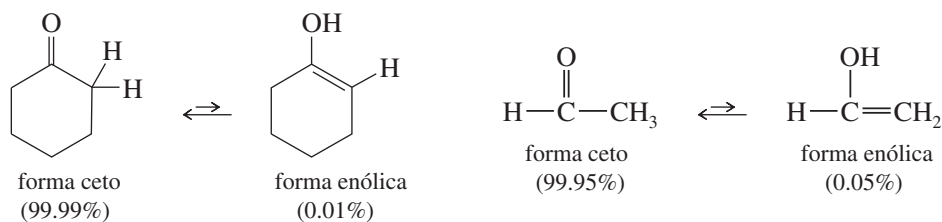
Las sustituciones en alfa y las condensaciones de los compuestos carbonílicos son algunos de los métodos más comunes para formar enlaces carbono-carbono. Estos tipos de reacciones son comunes en las rutas bioquímicas, sobre todo en la biosíntesis y metabolismo de los carbohidratos y grasas. Una gran variedad de compuestos puede participar como nucleófilos o electrófilos (o ambos) en estas reacciones, y pueden prepararse muchos productos útiles. Empezaremos nuestro estudio de estas reacciones considerando la estructura y formación de los enoles e iones enolato.

22-2 22-2A Tautomerismo ceto-enólico**Enoles e iones enolato**

En presencia de bases fuertes, las cetonas y aldehídos actúan como ácidos protonados débiles. Se sustrae un protón en el átomo de carbono α para formar un **ion enolato** estabilizado por resonancia con la carga negativa distribuida sobre un átomo de carbono y uno de oxígeno. La reprotonación puede ocurrir en el carbono α (regresando a la forma **ceto**) o en el átomo de oxígeno, formando un alcohol vinílico, la forma **enólica**.

MECANISMO 22-4 Tautomerismo ceto-enólico catalizado por base*Paso 1:* desprotonación del carbono α .*Paso 2:* reprotonación en el O.

De esta manera, la base cataliza un equilibrio entre las formas ceto y enólica isoméricas de un compuesto carbonílico. Para las cetonas y aldehídos sencillos, predomina la forma ceto. Por tanto, un alcohol vinílico (un enol) se describe mejor como una forma isomérica alterna de una cetona o aldehído. En la sección 9-9F vimos un intermediario enólico formado por medio de la hidrólisis de un alquino, que se isomeriza con rapidez a su forma ceto.



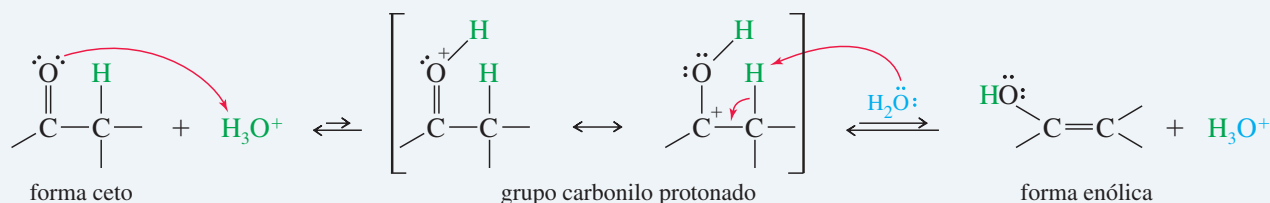
Este tipo de isomerización que ocurre por la migración de un protón y el movimiento de un enlace doble, se llama **tautomería** y los isómeros que se interconvierten se llaman **tautómeros**. No confunda los tautómeros con las formas de resonancia. Los tautómeros son isómeros verdaderos (compuestos diferentes) con sus átomos acomodados de manera diferente. En las condiciones apropiadas, sin un catalizador presente, puede aislarse cualquier forma tautomérica individual. Las formas de resonancia son representaciones diferentes de la *misma* estructura, con todos los átomos en las mismas posiciones, mostrando cómo se deslocalizan los electrones.

El tautomerismo ceto-enólico también se cataliza por ácido. En ácido, un protón se mueve del carbono α al oxígeno, protonando primero al oxígeno y después eliminando un protón del carbono.

MECANISMO 22-5 Tautomerismo ceto-enólico catalizado por ácido

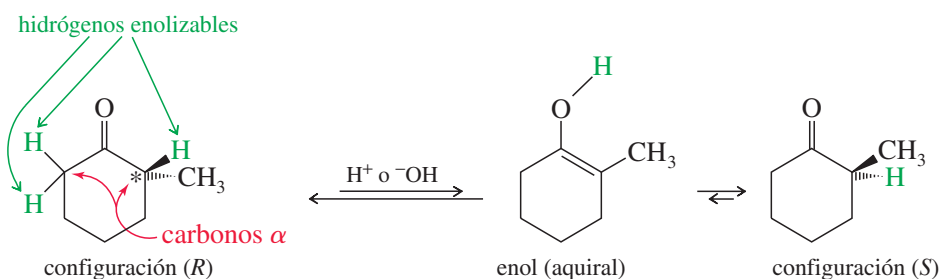
Paso 1: un ácido protona al oxígeno del grupo carbonilo.

Paso 2: la desprotonación en el carbono produce la forma enólica.



Compare los mecanismos catalizados por base y por ácido mostrados para el tautomerismo ceto-enólico. En base, primero se elimina el protón del carbono, después se adiciona al oxígeno. En ácido, primero se protona al oxígeno, después se protona al carbono. La mayoría de los mecanismos de transferencia de protones funcionan de esta manera. En base, primero se elimina un protón de la posición anterior, después se añade un protón a una nueva posición. En ácido, primero ocurre la protonación en la nueva posición, seguida por la desprotonación en otra posición diferente.

Además de su importancia mecanística, el tautomerismo ceto-enólico afecta la estereoquímica de las cetonas y aldehídos. Un átomo de hidrógeno en un carbono α puede perderse y volver a ganarse a través de un tautomerismo ceto-enólico; se dice que tal hidrógeno es **enolizable**. Si un átomo de carbono asimétrico tiene un átomo de hidrógeno enolizable, una traza de ácido o base permite al carbono invertir su configuración, con el enol actuando como el intermediario. El resultado es una mezcla racémica (o una mezcla de diastereómeros en equilibrio).



Consejo para resolver problemas

En ácido, la transferencia de protones por lo general ocurre primero adicionando un protón en la nueva posición, después desprotonando otra posición diferente.

En base, la transferencia de protones por lo general ocurre primero desprotonando una posición, después reprotonando una nueva posición.

PROBLEMA 22-1

La fenilacetona puede formar dos enoles diferentes.

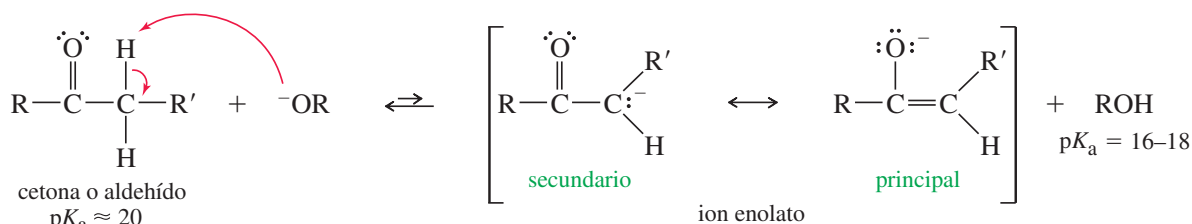
- Muestre las estructuras de estos enoles.
- Prediga qué enol estará presente en mayor concentración en el equilibrio.
- Proponga los mecanismos para la formación de los dos enoles en ácido y en base.

PROBLEMA 22-2

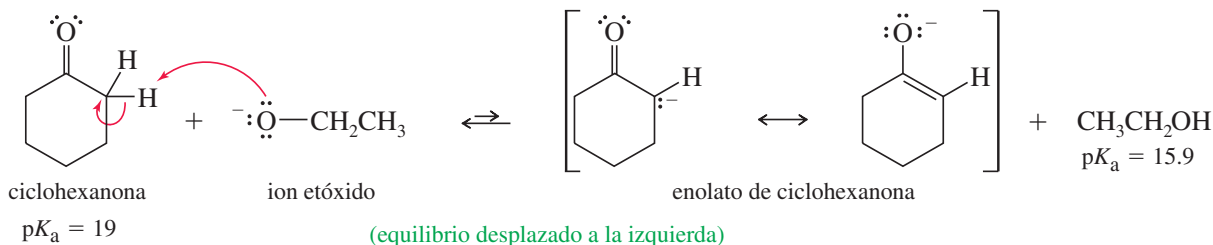
- Muestre cada paso del mecanismo de interconversión de (*R*)- y (*S*)-metilpentan-2-ona catalizada por un ácido.
- Cuando la *cis*-2,4-dimetilciclohexanona se disuelve en etanol acuoso conteniendo una traza de NaOH, resulta una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Proponga un mecanismo para esta isomerización.

22-2B Formación y estabilidad de los iones enolato

Un grupo carbonilo aumenta de manera drástica la acidez de los protones en el átomo de carbono α porque la desprotonación forma un ion enolato estabilizado por resonancia. La mayor parte de la carga negativa del ion enolato reside en el átomo de oxígeno electronegativo. El pK_a para remover un protón α de una cetona o un aldehído común es de alrededor de 20, lo que demuestra que una cetona o un aldehído común es mucho más ácido que un alcano o un alqueno ($pK_a > 40$), o incluso que un alquino ($pK_a = 25$). Sin embargo, una cetona o un aldehído es todavía menos ácido que el agua ($pK_a = 15.7$) o un alcohol ($pK_a = 16$ a 18). Cuando una cetona o aldehído sencillo se trata con un ion hidróxido o un ion alcóxido, la mezcla de equilibrio contiene sólo una pequeña fracción de la forma enólica desprotonada.



Ejemplo

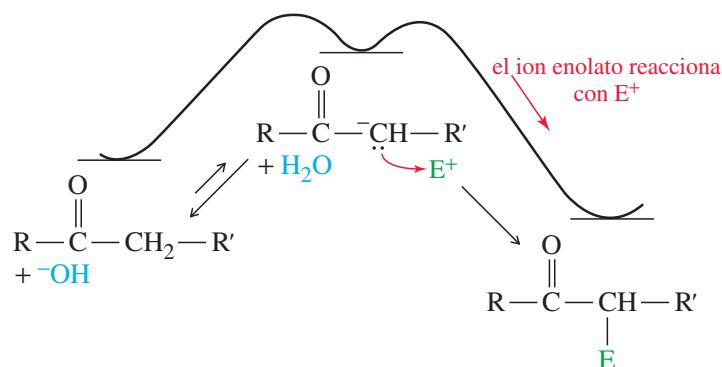


Aun cuando la concentración en equilibrio del ion enolato puede ser pequeña, es útil ya que éste actúa como un nucleófilo reactivo. Cuando un enolato reacciona con un electrófilo (diferente a un protón), disminuye la concentración del enolato y el equilibrio se desplaza a la derecha (figura 22-1). Con el tiempo, todo el compuesto carbonílico reacciona mediante una concentración baja del ion enolato.

PROBLEMA 22-3

Proporcione las formas de resonancia importantes para el ion enolato de

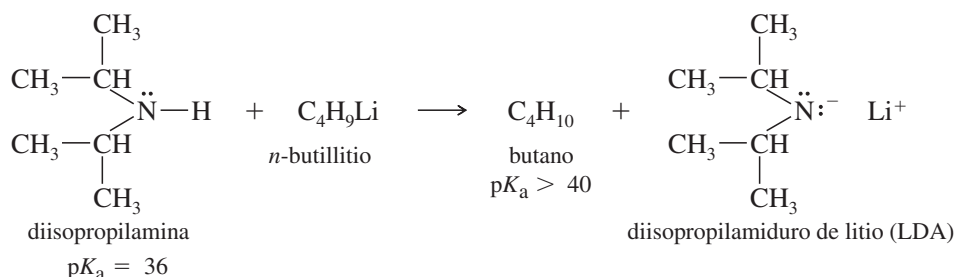
- acetona
- ciclopentanona
- pentano-2,4-diona



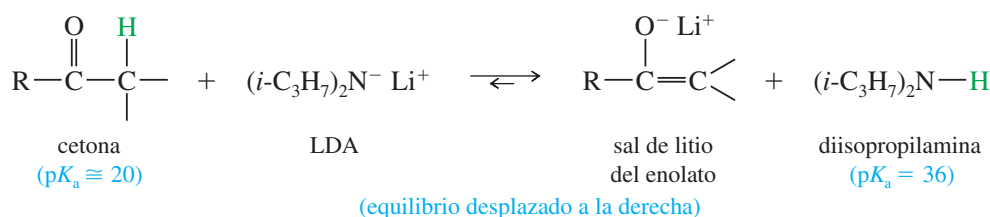
■ FIGURA 22-1

La reacción del ion enolato con un electrófilo lo remueve del equilibrio, desplazando el equilibrio hacia la derecha.

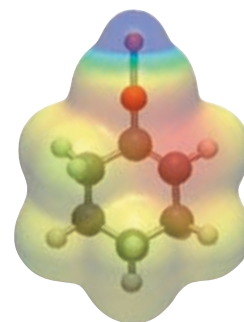
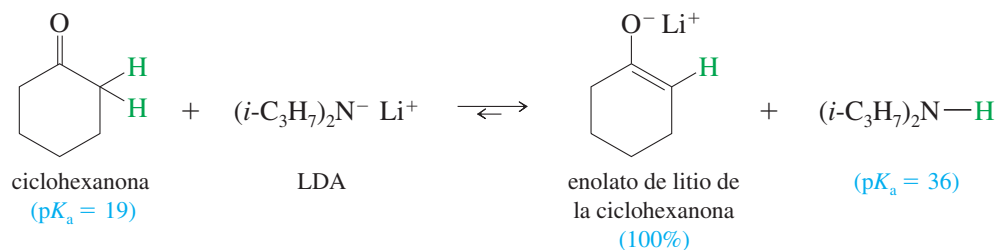
Algunas veces esta mezcla de equilibrio del enolato y base no funcionará, por lo general debido a que la base (hidróxido o alcóxido) reacciona con el electrófilo más rápido de como lo hace el enolato. En estos casos, necesitamos una base que reaccione por completo para convertir el compuesto carbonílico a su enolato antes de adicionar el electrófilo. Aunque el hidróxido de sodio y los alcóxidos no son lo suficientemente básicos, existen bases más fuertes para convertir por completo un compuesto carbonílico a su enolato. La base más útil y efectiva para este propósito es el diisopropilamido de litio (LDA, por sus siglas en inglés), la sal de litio de la diisopropilamina. El LDA se prepara usando un reactivo de alquililitio para desprotonar la diisopropilamina.



La diisopropilamina tiene un $\text{p}K_a$ de alrededor de 36, lo que demuestra que es mucho *menos* ácida que una cetona o un aldehído común. El LDA es casi tan básico como el amiduro de sodio (NaNH_2), pero mucho menos nucleofílico debido a que está impedido por los dos grupos isopropilo voluminosos. El LDA no ataca a un átomo de carbono o se adiciona a un grupo carbonilo con facilidad. Por lo tanto, es una base muy fuerte, pero no un nucleófilo fuerte. Cuando el LDA reacciona con una cetona, sustrae el protón α para formar la sal de litio del enolato. Veremos que esta sal de enolato de litio puede ser útil en la síntesis.



Ejemplo

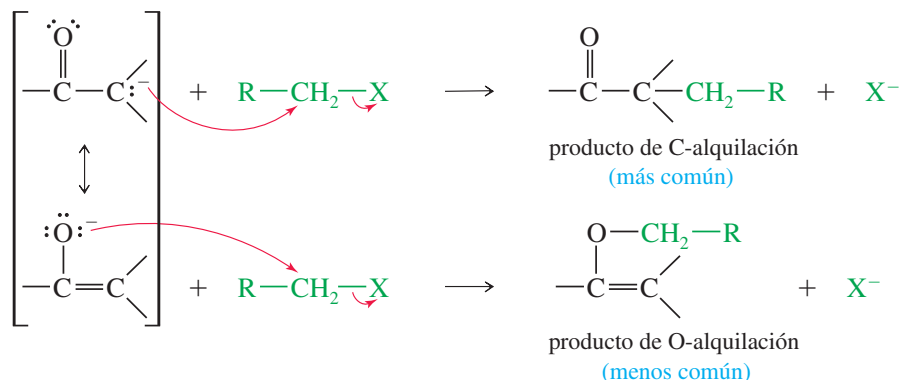


MPE del enolato de litio de la ciclohexanona

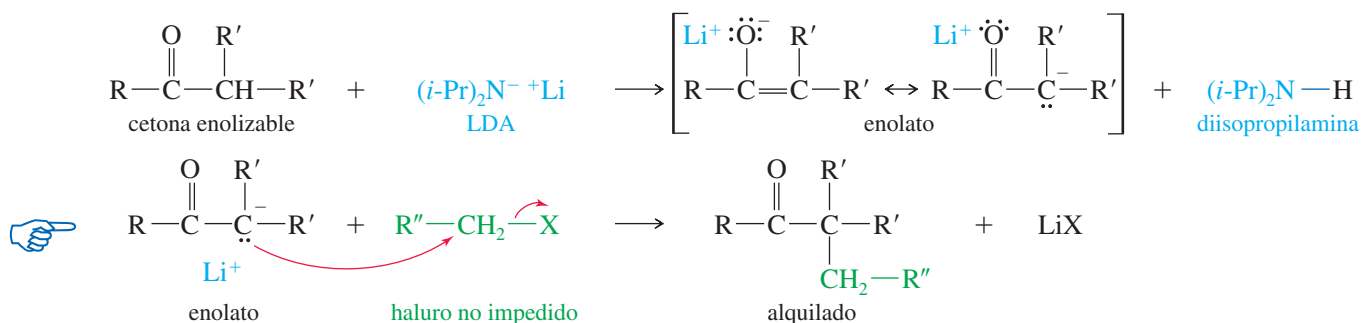
22-3

Alquilación de los iones enolato

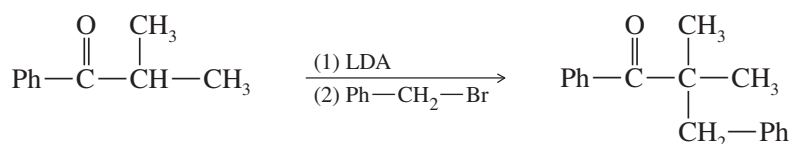
Hemos visto muchas reacciones donde los nucleófilos atacan haluros de alquilo y tosilatos no impedidos mediante el mecanismo de S_N2 . Un ion enolato puede actuar como el nucleófilo y alquilarse en el proceso. Debido a que el enolato tiene dos sitios nucleofílicos (el oxígeno y el carbono α), puede reaccionar en cualquiera de estos sitios. La reacción por lo general se lleva a cabo principalmente en el carbono α , formando un nuevo enlace C—C. De hecho, éste es un tipo de sustitución en α , con un grupo alquilo sustituyendo un hidrógeno α .



Las bases comunes como el hidróxido de sodio o un ion alcóxido no pueden usarse para formar enolatos en la alquilación debido a que en el equilibrio una cantidad grande de la base hidróxido o alcóxido está todavía presente. Estas bases fuertemente nucleofílicas dan reacciones secundarias con los haluros de alquilo o tosilatos. El problema 22-4 muestra un ejemplo de estas reacciones secundarias. El diisopropilamido de litio (LDA) evita estas reacciones secundarias. Debido a que es una base mucho más fuerte, el LDA convierte por completo a la cetona en su enolato. Todo el LDA se consume formando el enolato, permitiéndole reaccionar sin la interferencia del LDA. Además, el LDA es una base muy voluminosa y, por lo tanto, un nucleófilo pobre, por lo que no reacciona generalmente con el haluro de alquilo o tosilato.



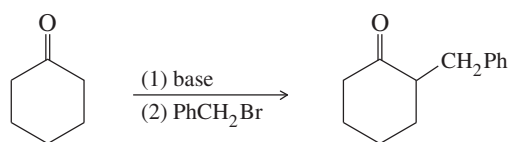
Ejemplo



La alquilación directa de enolatos (usando LDA) produce los mejores rendimientos cuando sólo una clase de hidrógeno α puede reemplazarse por un grupo alquilo. Si existen dos clases diferentes de protones α que puedan sustraerse para formar enolatos, pueden dar como resultado mezclas de productos alquilados en los carbonos α diferentes. Los aldehídos no son adecuados para la alquilación directa debido a que experimentan reacciones secundarias cuando se tratan con LDA.

PROBLEMA 22-4

Un estudiante intentó llevar a cabo la síntesis siguiente:

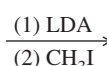
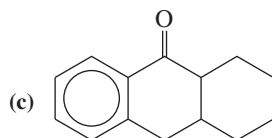
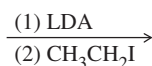
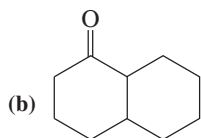
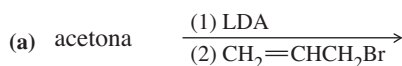


Adicionó etóxido de sodio a la ciclohexanona (en disolución de etanol) para preparar el ion enolato; después adicionó bromuro de bencilo para alquilar el ion enolato y calentó la disolución por media hora para llevar la reacción hasta su término.

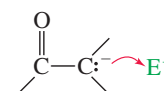
- (a) Prediga los productos de esta secuencia de reacciones.
 (b) Sugiera cómo este estudiante podría sintetizar el producto correcto.

PROBLEMA 22-5

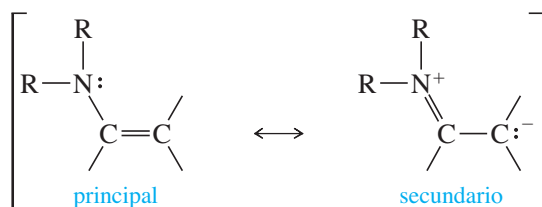
Prediga los productos principales de las siguientes reacciones.

**Consejo** para resolver problemas

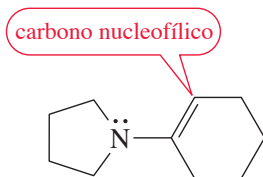
Al dibujar, puede mostrar cualquier forma de resonancia de un enolato atacando al electrófilo. Con frecuencia es más probable mostrar el carbanión como forma atacante.



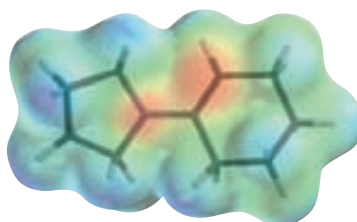
Una alternativa más moderada para la alquilación directa de iones enolato es la formación y alquilación de un derivado de enamina. Una **enamina** (una **vinil amina**) es el análogo de nitrógeno de un enol. La figura de resonancia de una enamina muestra que tiene cierto carácter de carbanión.



El mapa de potencial electrostático (MPE) de una enamina sencilla muestra un potencial electrostático muy negativo (rojo) cerca del átomo de carbono α del enlace doble. Éste es el átomo de carbono nucleofílico de la enamina.



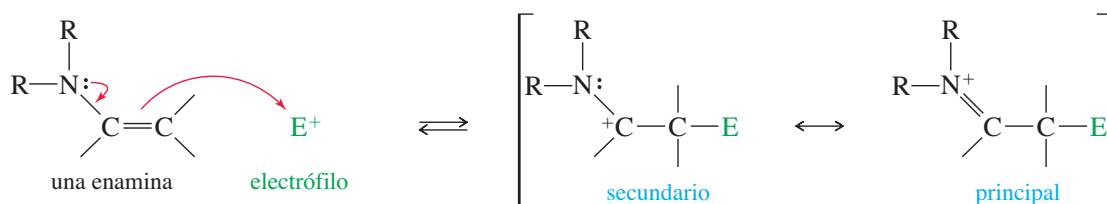
enamina de pirrolidina
de la ciclohexanona



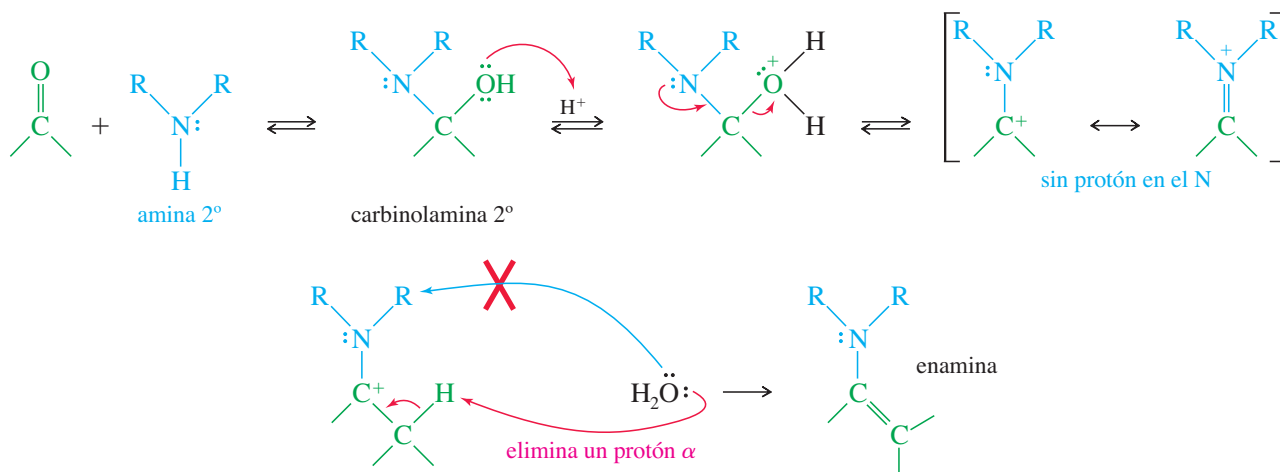
mapa de potencial electrostático

22-4**Formación y alquilación de enaminas**

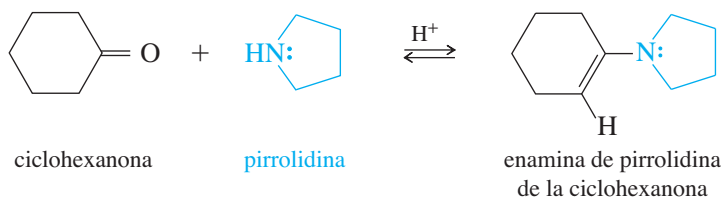
El átomo de carbono nucleofílico ataca a un electrófilo para formar un intermediario catiónico estabilizado por resonancia (un ion iminio).



Una enamina resulta de la reacción de una cetona o aldehído con una amina *secundaria*. Recuerde que una cetona o aldehído reacciona con una amina *primaria* (sección 18-16) para formar una carbinolamina, la cual se deshidrata para formar el enlace doble C=N de una imina. Pero una carbinolamina de una amina *secundaria* no forma un enlace doble C=N debido a que no existe protón en el nitrógeno para eliminarlo. Se pierde un protón del carbono α , formando el enlace doble C=C de una enamina.



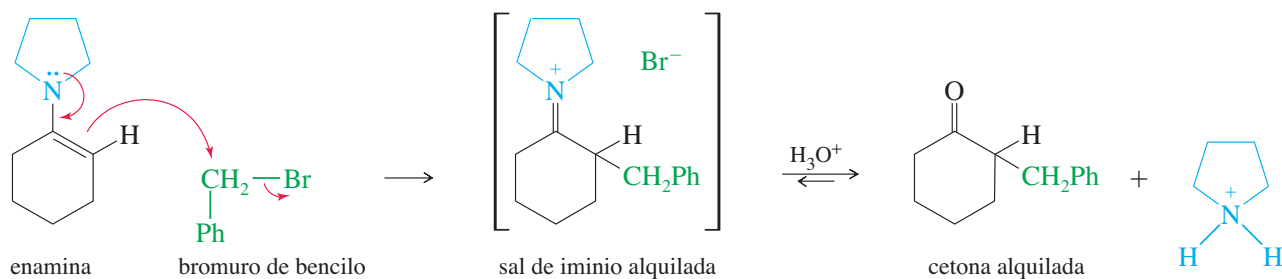
Ejemplo



PROBLEMA 22-6

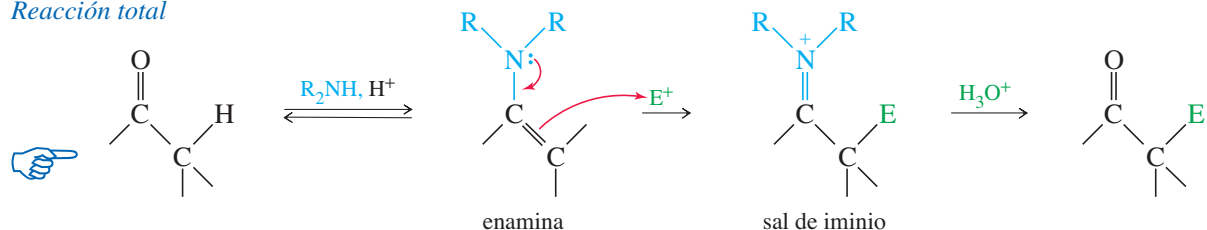
Proponga un mecanismo para la reacción de la ciclohexanona con pirrolidina catalizada por un ácido.

Las enaminas desplazan los halógenos de los haluros de alquilo, formando sales de iminio alquiladas. Los iones iminio no son reactivos hacia la alquilación o acilación posteriores. El ejemplo siguiente muestra el bromuro de bencilo reaccionando con la enamina de pirrolidina de la ciclohexanona.



La sal de iminio alquilada se hidroliza para obtener la cetona alquilada. El mecanismo de esta hidrólisis es similar al mecanismo de la hidrólisis de una imina catalizada por un ácido (sección 18-16).

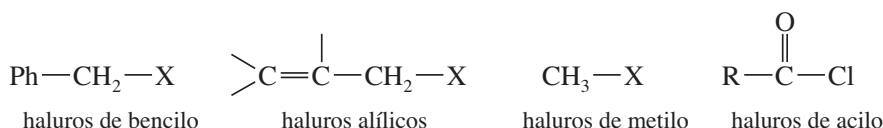
Reacción total



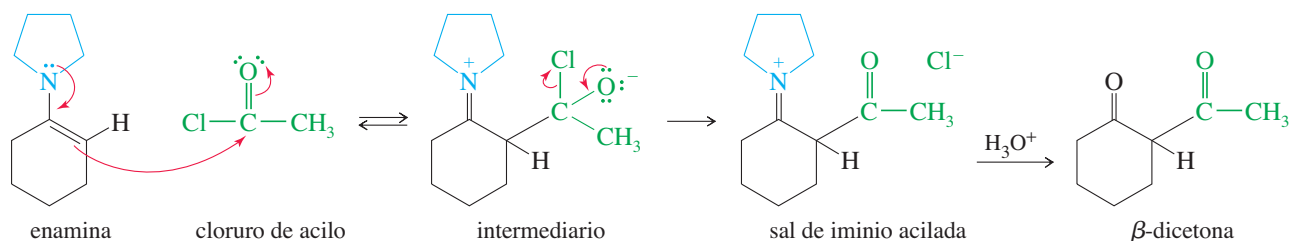
PROBLEMA 22-7

Sin consultar lo anterior, proponga un mecanismo para la hidrólisis de esta sal de iminio para obtener la cetona alquilada. El primer paso es el ataque por agua, seguido por la pérdida de un protón para formar una carbinolamina. La protonación en el nitrógeno permite salir a la pirrolidina, formando la cetona protonada.

El procedimiento de la alquilación de enaminas en ocasiones se llama la **reacción de Stork**, en honor a su inventor, Gilbert Stork de la Universidad de Columbia. La reacción de Stork puede alquilar o acilar la posición α de una cetona, usando una variedad de haluros de alquilo y acilo. Los siguientes son algunos haluros que reaccionan bien con enaminas para formar derivados de cetona alquilados y acilados:



La siguiente secuencia muestra la acilación de una enamina para sintetizar una β -dicetona. La acilación inicial forma una sal de iminio acilada, la cual se hidroliza para obtener el producto β -dicetona. Como lo explicaremos en la sección 22-15, los compuestos β -dicarbonílicos se alquilan con facilidad y actúan como intermediarios útiles en la síntesis de moléculas más complejas.



PROBLEMA 22-8

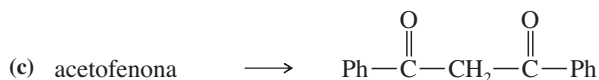
Proporcione los productos esperados de las siguientes reacciones catalizadas por ácido.

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| (a) acetofenona + metilamina | (b) acetofenona + dimetilamina |
| (c) ciclohexanona + anilina | (d) ciclohexanona + piperidina |

PROBLEMA 22-9

Muestre cómo podría llevar a cabo cada conversión usando una síntesis de enamina con la pirrolidina como la amina secundaria.

- (a) ciclopentanona $\longrightarrow$ 2-alilciclopentanona
 (b) pentan-3-ona $\longrightarrow$ 1-fenil-2-metilpentan-3-ona



Consejo para resolver problemas

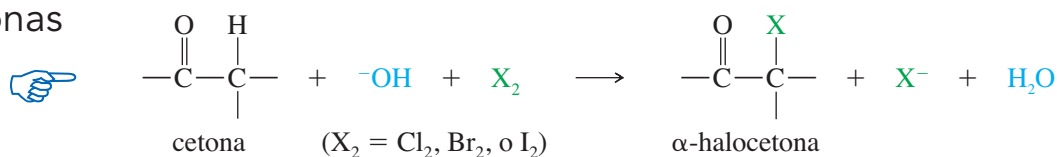
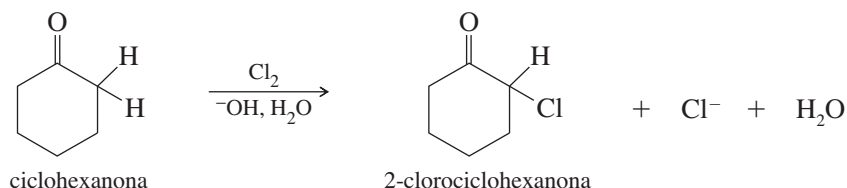
Podemos resumir el proceso total de alquilación de enaminas:

1. convertir la cetona a una enamina
2. alquilar con un haluro de alquilo (o acilo) reactivo
3. hidrolizar la sal de iminio.

22-5 22-5A Halogenación en α promovida por base

Halogenación en alfa de cetonas

Cuando una cetona se trata con un halógeno y una base, ocurre una reacción de α -halogenación.

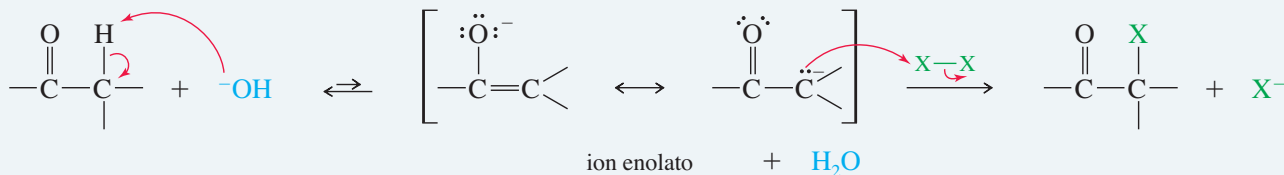
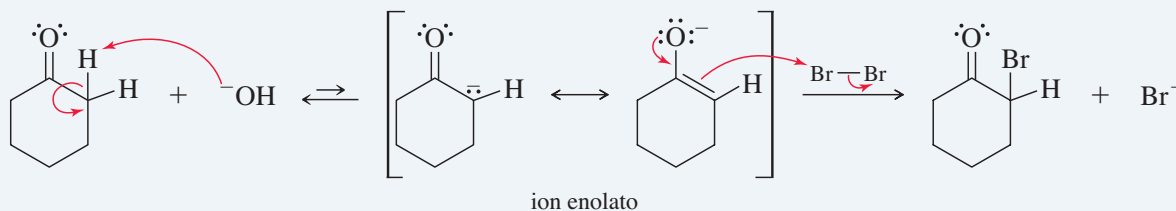
*Ejemplo*

La halogenación promovida por base se lleva a cabo mediante un ataque nucleofílico de un ion enolato en la molécula de halógeno electrofílico. Los productos son la cetona halogenada y un ion haluro.

MECANISMO 22-6 Halogenación promovida por base

Paso 1: la desprotonación del carbono α forma el ion enolato.

Paso 2: el ion enolato ataca al halógeno electrofílico.

**EJEMPLO:** Bromación de la ciclohexanona promovida por base.

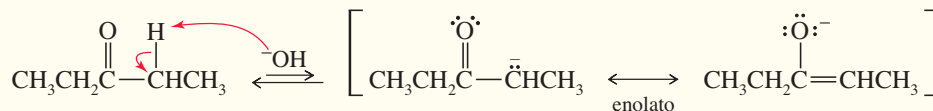
Esta reacción se llama *promovida por base*, en lugar de catalizada por base, debido a que todo el equivalente de la base se consume en la reacción.

PROBLEMA RESUELTO 22-1

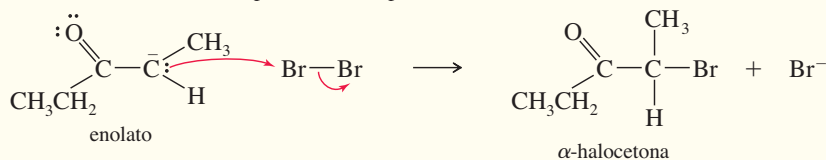
Proponga un mecanismo para la reacción de la pentan-3-ona con hidróxido de sodio y bromo para producir 2-bromopentan-3-ona.

SOLUCIÓN

En presencia de hidróxido de sodio, una cantidad pequeña de la pentan-3-ona está presente como su enolato.



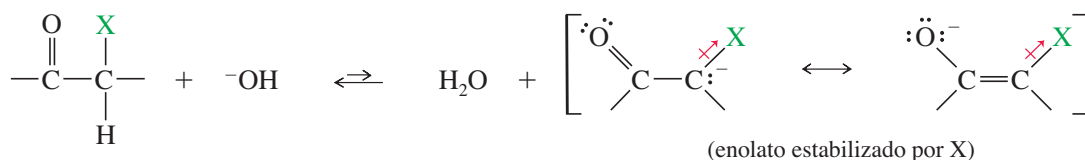
El enolato reacciona con bromo para formar el producto observado.



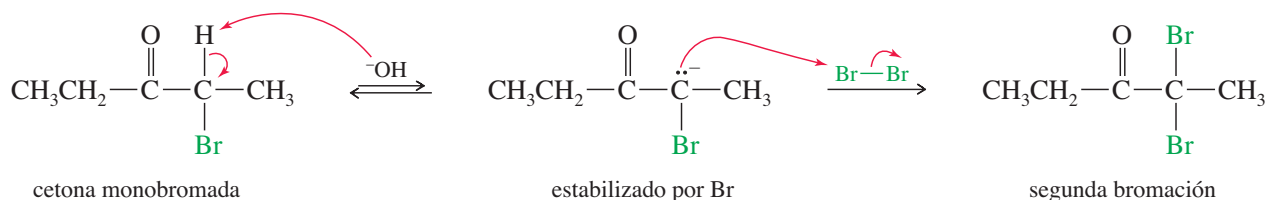
PROBLEMA 22-10

Proponga un mecanismo mostrando la formación de la 2-bromociclohexanona del ejemplo presentado anteriormente.

Halogenación múltiple En muchos casos, la halogenación promovida por base no se detiene con la sustitución de sólo un hidrógeno. El producto (la α -haloacetona) es más reactiva hacia la halogenación que la materia prima, debido a que el halógeno atractor de densidad electrónica estabiliza al ion enolato, potenciando su formación.



Por ejemplo, la bromación de la pentan-3-ona forma principalmente la 2,2-dibromopentan-3-ona. Luego de que un hidrógeno se sustituye por bromo, el ion enolato se estabiliza tanto por el grupo carbonilo como por el átomo de bromo. Una segunda bromación se lleva a cabo con mayor rapidez que la primera. Observe que la segunda sustitución tiene lugar en el mismo átomo de carbono como al inicio, debido a que el átomo de carbono posee al halógeno estabilizante del enolato.



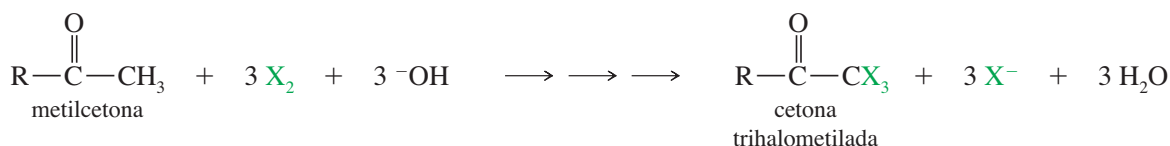
Debido a esta tendencia por la halogenación múltiple, la halogenación promovida por base se usa rara vez para la preparación de cetonas monohalogenadas. Se prefiere el procedimiento catalizado por ácido (explicado en la sección 22-5C).

PROBLEMA 22-11

Proponga un mecanismo para mostrar cómo la acetofenona experimenta la cloración promovida por base para formar la tricloroacetofenona.

22-5B Reacción del haloformo

Con la mayoría de las cetonas, la halogenación promovida por base continúa hasta que el átomo de carbono α se halógena por completo. Las metilcetonas tienen tres protones α en el carbono del metilo y experimentan la halogenación tres veces para formar las cetonas trihalometiladas.



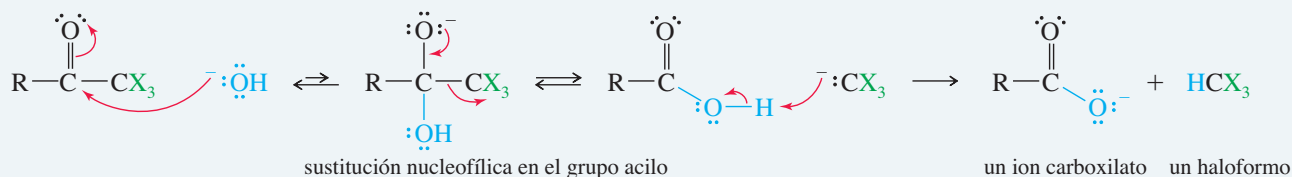
Con tres átomos de halógeno atractores de densidad electrónica, el grupo trihalometilo puede actuar como un grupo saliente renuente en la sustitución nucleofílica del grupo acilo. La cetona trihalometilada reacciona con el ion hidróxido para formar un intermediario tetraédrico que expulsa al anión trihalometilo ($^-\text{CX}_3$), generando un ácido carboxílico. Un intercambio rápido de protones forma un ion carboxilato y un haloformo (cloroformo, CHCl_3 ; bromoformo, CHBr_3 o yodoformo, CHI_3). La reacción total se llama la **reacción del haloformo**.

MECANISMO 22-7 Pasos finales de la reacción del haloformo

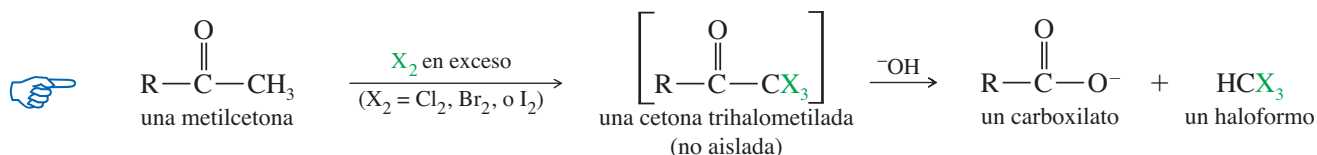
La conclusión de la reacción del haloformo es una sustitución nucleofílica del grupo acilo, con el ion hidróxido como el nucleófilo y el $^-CX_3$ como el grupo saliente.

Paso 1: adición del ion hidróxido al grupo carbonilo.

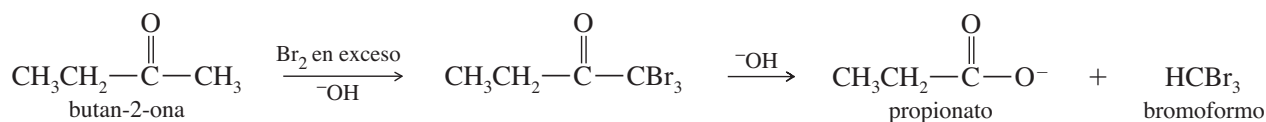
Paso 2: sale el $^-CX_3$. **Paso 3:** transferencia rápida de protón del ácido.



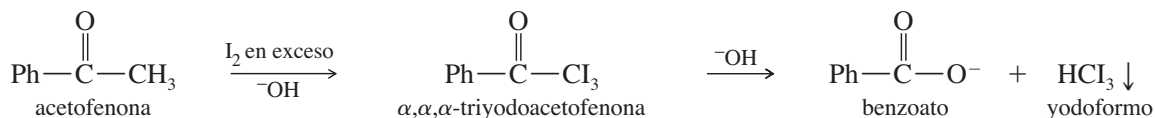
A continuación se resume la reacción total del haloformo. Una metilcetona reacciona con un halógeno en condiciones muy básicas para formar un ion carboxilato y un haloformo.



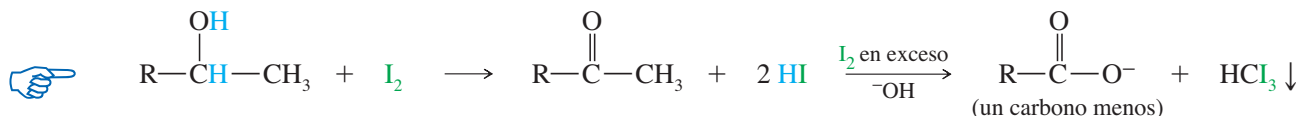
Ejemplo



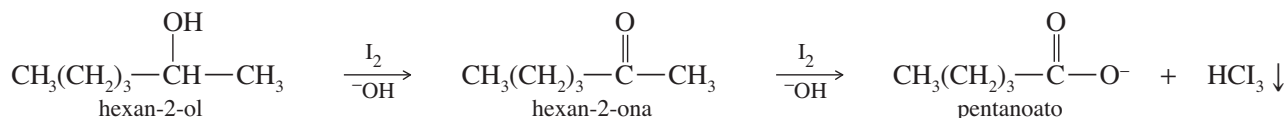
Cuando el halógeno es yodo, el producto haloformo (yodoformo) es un sólido que se separa como un precipitado amarillo. Esta **prueba de yodoformo** identifica a las metilcetonas, las cuales se halogenan tres veces, después pierden $^-Cl_3$ para formar yodoformo.



El yodo es un agente oxidante y un alcohol puede dar positivo a una prueba de yodoformo si se oxida a una metilcetona. La reacción de yodoformo puede convertir dicho alcohol a un ácido carboxílico con un átomo de carbono menos.



Ejemplo



PROBLEMA 22-12

Proponga un mecanismo para la reacción de la ciclohexil metil cetona con bromo en exceso en presencia de hidróxido de sodio.

PROBLEMA 22-13

Prediga los productos de las siguientes reacciones.

- (a) ciclopentil metil cetona + Cl_2 en exceso + NaOH en exceso
 (b) 1-ciclopentiletanol + I_2 en exceso + NaOH en exceso
 (c) propiofenona + Br_2 en exceso + NaOH en exceso

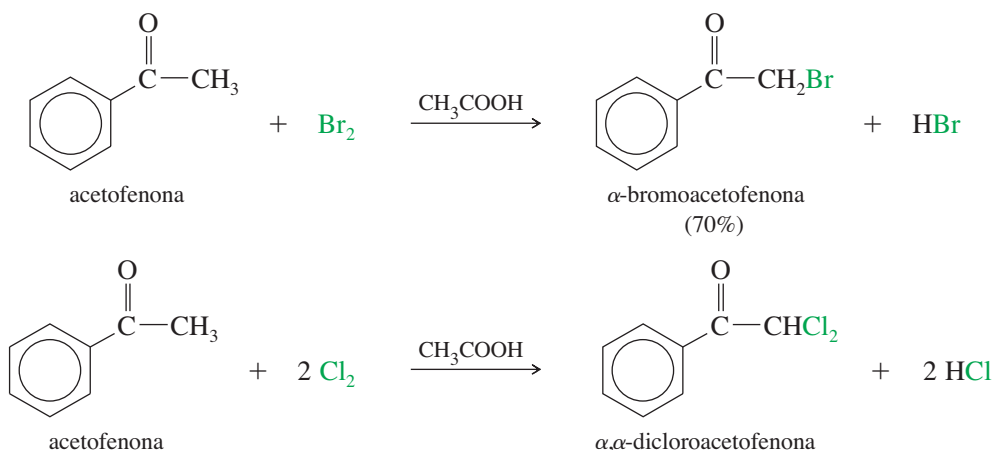
PROBLEMA 22-14

¿Qué compuestos darán positivo a la prueba de yodoformo?

- (a) 1-feniletanol (b) pentan-2-ona (c) pentan-2-ol
 (d) pentan-3-ona (e) acetona (f) alcohol isopropílico

22-5C Halogenación en alfa catalizada por ácido

La halogenación en α de las cetonas puede ser catalizada por ácido. Uno de los procedimientos más efectivos es disolver la cetona en ácido acético, el cual actúa como disolvente y catalizador. En contraste con la halogenación básica, la halogenación ácida puede sustituir de manera selectiva uno o más de un hidrógeno, dependiendo de la cantidad del halógeno adicionado.



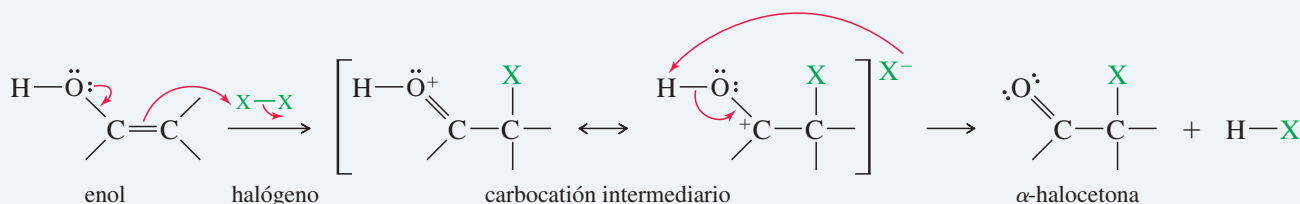
El mecanismo de la halogenación catalizada por ácido involucra el ataque de la forma enólica a la molécula de halógeno electrofílica. La pérdida de un protón forma la α -halocetona.

MECANISMO 22-8 Halogenación en alfa catalizada por ácido

La halogenación en alfa catalizada por ácido resulta cuando la forma enólica del compuesto carbonílico actúa como un nucleófilo para atacar al halógeno (un electrófilo fuerte). La desprotonación forma la α -halocetona.

Paso 1: el enol ataca al halógeno.

Paso 2: desprotonación.

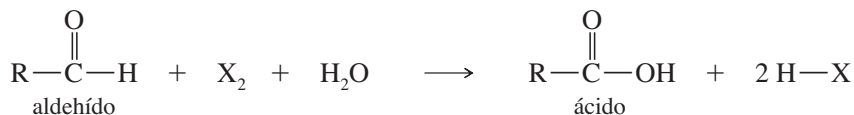


Esta reacción es similar al ataque de un alqueno a un halógeno, resultando en la adición del halógeno a través del enlace doble. Sin embargo, el enlace pi de un enol es más reactivo hacia los halógenos, debido a que el carbocatión que resulta se estabiliza por resonancia con el grupo enol $-\text{OH}$. La pérdida del protón del enol convierte al intermediario en producto, una α -halocetona.

Consejo para resolver problemas

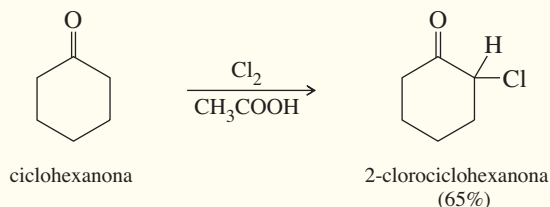
En condiciones ácidas, las reacciones en la posición α del grupo carbonilo con frecuencia involucran al tautómero enólico que actúa como nucleófilo.

A diferencia de las cetonas, los aldehídos se oxidan con facilidad y los halógenos son agentes oxidantes fuertes. Los intentos de halogenación de aldehídos por lo general dan como resultado la oxidación a ácidos carboxílicos.



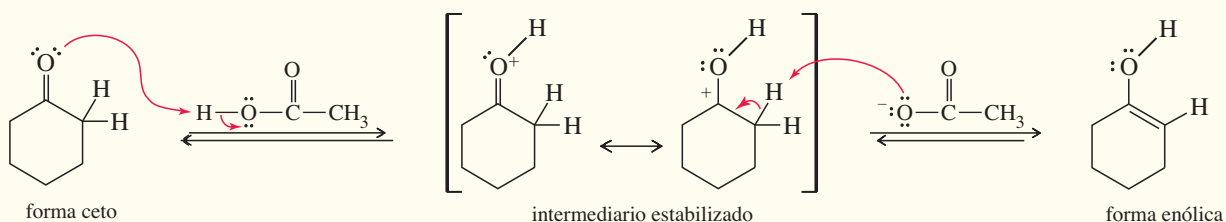
PROBLEMA RESUELTO 22-2

Proponga un mecanismo para la conversión catalizada por ácido de la ciclohexanona a 2-clorociclohexanona.

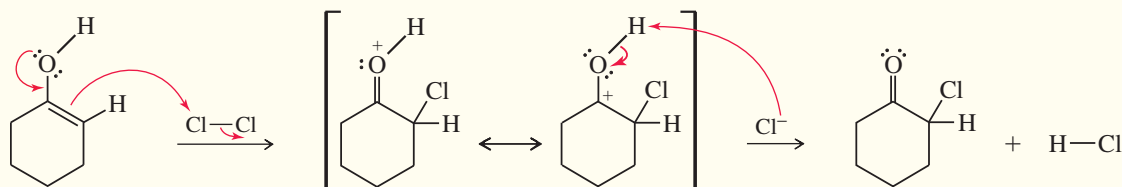


SOLUCIÓN

En la catálisis ácida, la cetona está en equilibrio con su forma enólica.



El enol actúa como un nucleófilo débil, atacando al cloro para formar un intermediario estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón forma el producto.

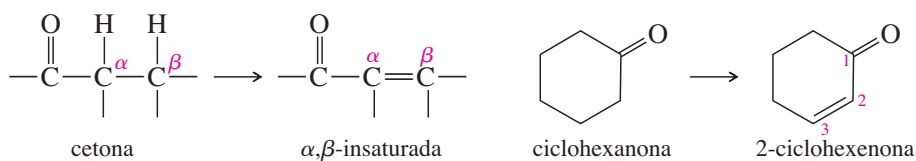


PROBLEMA 22-15

Proponga un mecanismo para la bromación de la pentan-3-ona catalizada por ácido.

PROBLEMA 22-16

La halogenación catalizada por ácido es útil de manera sintética para convertir cetonas a cetonas α,β -insaturadas, las cuales son útiles en las reacciones de Michael (sección 22-18). Proponga un método para convertir la ciclohexanona en 2-ciclohexenona (nombre más nuevo, ciclohex-2-en-1-ona), una materia prima importante en la síntesis.

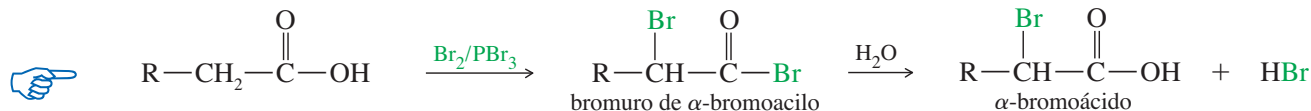


22-6

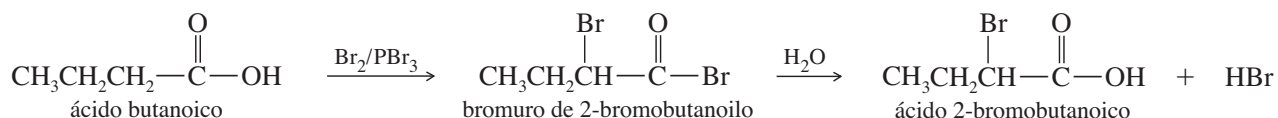
 α -Bromación de ácidos: la reacción de HVZ

La **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)** sustituye un átomo de hidrógeno con un átomo de bromo en el carbono α de un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se trata con bromo y tribromuro de fósforo, seguido por la adición de agua para hidrolizar el intermediario bromuro de α -bromoacilo.

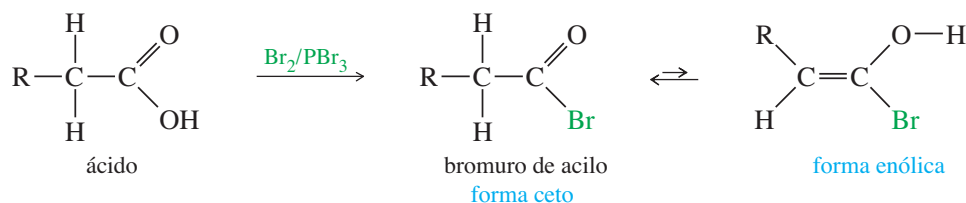
La reacción de HVZ



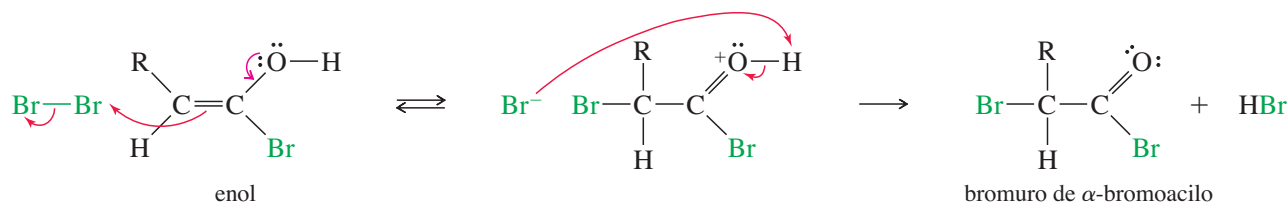
Ejemplo



El mecanismo es similar a otras α halogenaciones catalizadas por ácido; la forma enólica del bromuro de acilo actúa como un intermediario nucleofílico. El primer paso es la formación del bromuro de acilo, el cual se enoliza con mayor rapidez que el ácido.



El enol que es nucleofílico ataca al bromo para formar el bromuro de α -bromoacilo.



Si se desea obtener un derivado del α -bromoácido, el bromuro de α -bromoacilo actúa como un intermediario activado (similar a un cloruro de ácido) para la síntesis de un éster, una amida u otro derivado. Si es necesario el mismo α -bromoácido, se hidroliza con agua para completar la síntesis.

PROBLEMA 22-17

Muestre los productos de las reacciones de estos ácidos carboxílicos con PBr_3/Br_2 antes y después de la hidrólisis.

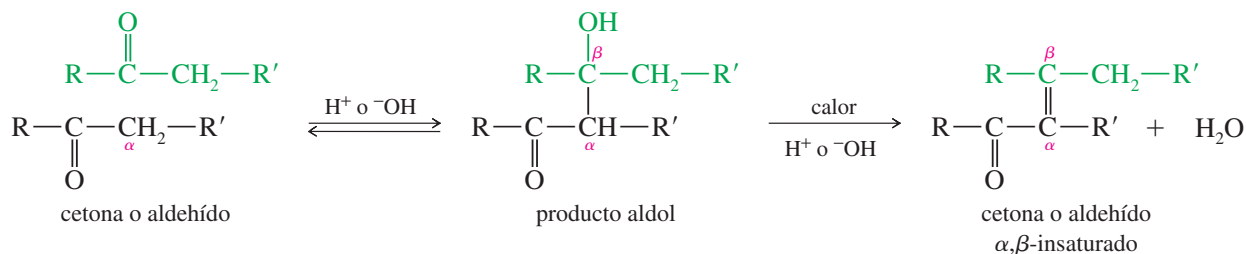
- (a) ácido pentanoico (b) ácido fenilacético (c) ácido succínico (d) ácido oxálico

22-7

Condensación aldólica de cetonas y aldehídos

Las **condensaciones** son algunas de las reacciones de enolatos más importantes de los compuestos carbonílicos. Las condensaciones combinan dos o más moléculas, con la pérdida de una molécula pequeña como el agua o un alcohol. En condiciones básicas, la **condensación aldólica** involucra la adición nucleofílica de un ion enolato a otro grupo carbonilo. El producto, una β -hidroxi-cetona o aldehído, se llama **aldol** debido a que contiene tanto a un grupo aldehído como a un grupo hidroxilo de un alcohol. El producto aldol (o aldólico) puede deshidratarse a un compuesto carbonílico α,β -insaturado.

Condensación aldólica



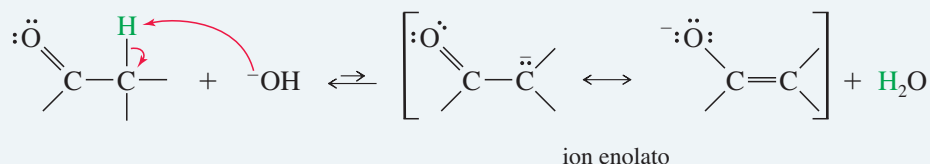
22-7A Condensaciones aldólicas catalizadas por base

En condiciones básicas, la condensación aldólica ocurre por una adición nucleofílica del ion enolato (un nucleófilo fuerte) a un grupo carbonilo. La protonación forma el producto aldólico.

MECANISMO CLAVE 22-9 Condensación aldólica catalizada por base

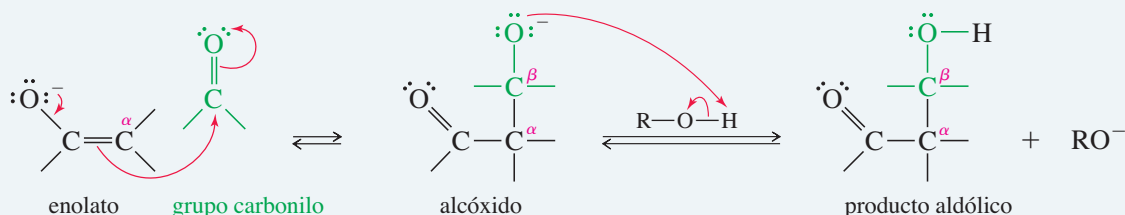
La condensación aldólica catalizada por base involucra la adición nucleofílica de un ion enolato a un grupo carbonilo.

Paso 1: una base elimina un protón α para formar un ion enolato.



Paso 2: adición del ion enolato al grupo carbonilo.

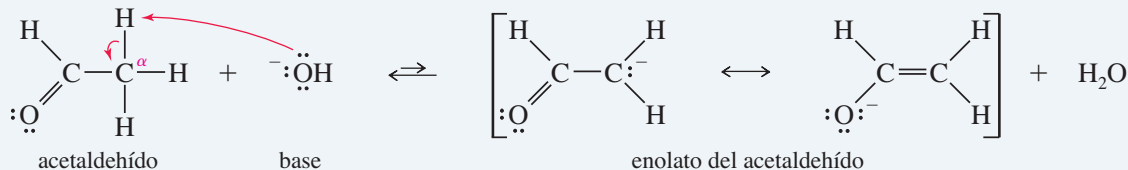
Paso 3: la protonación del alcóxido forma el producto aldólico.



EJEMPLO: Condensación aldólica del acetaldehído.

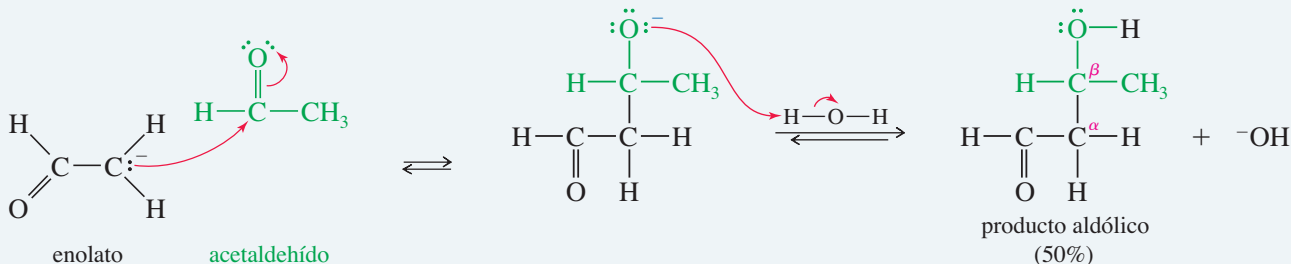
El ion enolato del acetaldehído ataca al grupo carbonilo de otra molécula de acetaldehído. La protonación forma el producto aldólico.

Paso 1: una base elimina un protón α para formar un ion enolato.



Paso 2: adición del ion enolato al grupo carbonilo.

Paso 3: la protonación del alcóxido forma el producto aldólico.



La condensación aldólica es reversible, y establece un equilibrio entre los reactivos y productos. Para el acetaldehído, la conversión del producto aldólico es de alrededor del 50 por ciento. Las cetonas también experimentan condensación aldólica, pero las concentraciones de equilibrio de los productos son por lo general pequeñas. Las condensaciones aldólicas se realizan algunas veces mediante métodos experimentales específicos. Por ejemplo, la figura 22-2 muestra cómo se obtiene un buen rendimiento del producto aldólico de la cetona ("alcohol diacetona"), aun cuando la concentración del producto en el equilibrio es sólo de alrededor de 1 por ciento. La acetona ebulle y luego se condensa dentro de una cámara que contiene un catalizador básico insoluble. La reacción se desarrolla sólo en la cámara del catalizador. Cuando la disolución regresa al matraz de ebullición, contiene alrededor de 1 por ciento de alcohol diacetona. El alcohol diacetona es menos volátil que la acetona, permaneciendo en el matraz de ebullición mientras la acetona ebulle y se condensa (en reflujo) en contacto con el catalizador. Después de varias horas, casi toda la acetona se convierte al alcohol diacetona.

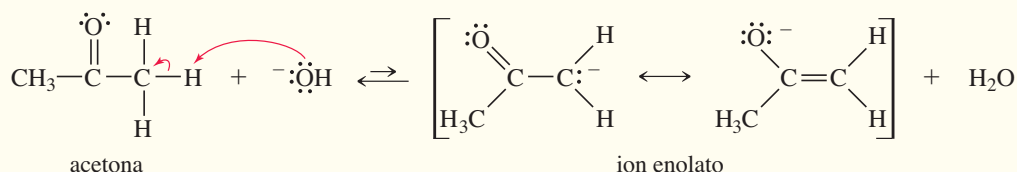
Las aldolasas son enzimas que forman los productos aldólicos, de manera más común en el metabolismo de los carbohidratos o azúcares. En contraste con la reacción química, las aldolasas generan sólo un producto de manera estereoespecífica. Por tanto, se usan algunas veces en síntesis orgánica en transformaciones clave.

PROBLEMA RESUELTO 22-3

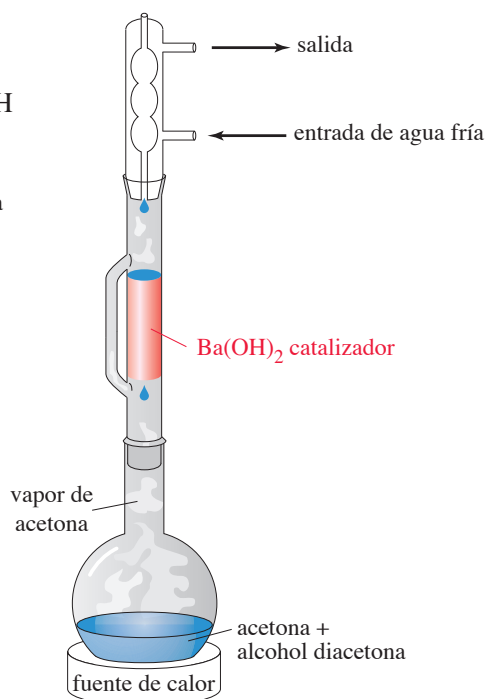
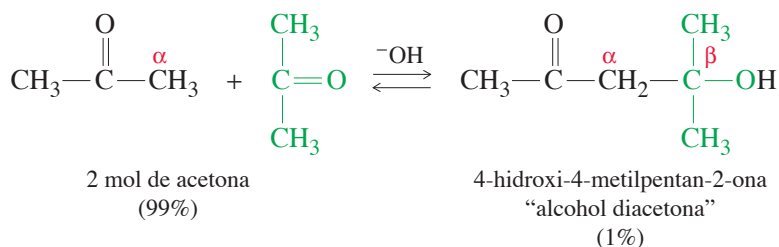
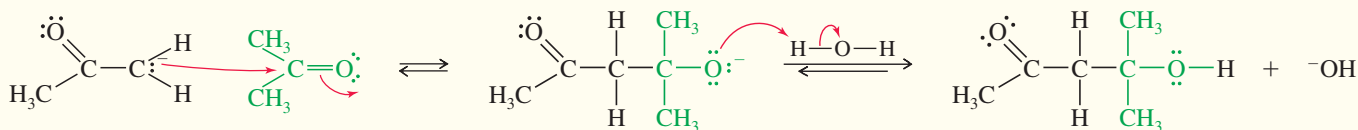
Proponga un mecanismo para la condensación aldólica catalizada por base de la acetona (figura 22-2).

SOLUCIÓN

El primer paso es la formación del enolato que actúa como un nucleófilo.



El segundo paso es el ataque nucleofílico del enolato con otra molécula de acetona. La protonación forma el producto aldólico.

**FIGURA 22-2**

Llevando una condensación aldólica hasta su término. La condensación aldólica de una acetona forma sólo el 1 por ciento del producto en el equilibrio, no obstante es una técnica específica que da un buen rendimiento. La acetona que se calienta a reflujo, condensa en un catalizador básico como el $\text{Ba}(\text{OH})_2$. El alcohol diacetona no volátil no ebulle a reflujo, por lo que su concentración en el equilibrio aumenta de manera gradual hasta que toda la acetona se convierte en alcohol diacetona.

PROBLEMA 22-18

Proponga un mecanismo para la condensación aldólica de la ciclohexanona. ¿Espera que el equilibrio favorezca a los reactivos o los productos?

PROBLEMA 22-19

Proporcione los productos esperados para las condensaciones aldólicas de

(a) propanal

(b) fenilacetaldehído

(c) pentan-3-ona

PROBLEMA 22-20

Un estudiante quería secar alcohol diacetona y lo colocó sobre carbonato de potasio anhidro por una semana. Al final de la semana, encontró que casi toda la muestra se había transformado en acetona. Proponga un mecanismo para la reacción que se llevó a cabo.

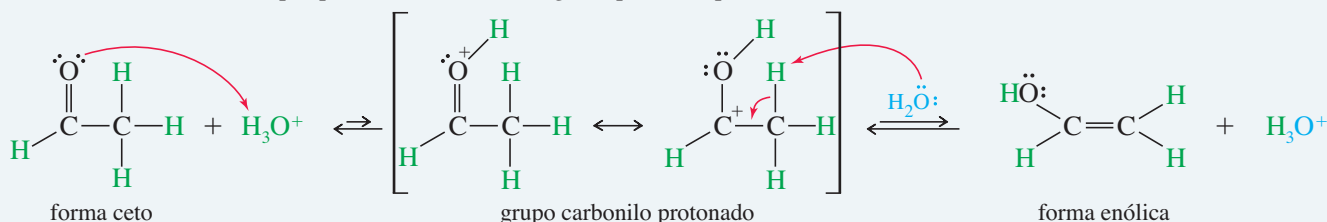
22-7B Condensaciones aldólicas catalizadas por ácido

Las condensaciones aldólicas también se realizan en condiciones ácidas. El enol actúa como un nucleófilo débil para atacar a un grupo carbonilo activado (protonado). Como un ejemplo, considere la condensación aldólica catalizada por ácido del acetaldehído. El primer paso es la formación del enol por el equilibrio tautomérico ceto-enólico catalizado por ácido, como se explicó anteriormente. El enol ataca al grupo carbonilo protonado de otra molécula de acetaldehído. La pérdida del protón del enol forma el producto aldólico.

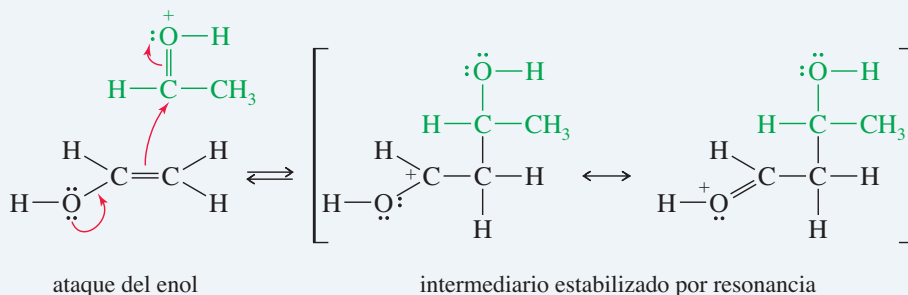
MECANISMO 22-10 Condensación aldólica catalizada por ácido

La condensación aldólica catalizada por ácido involucra una adición nucleofílica de un enol a un grupo carbonilo protonado.

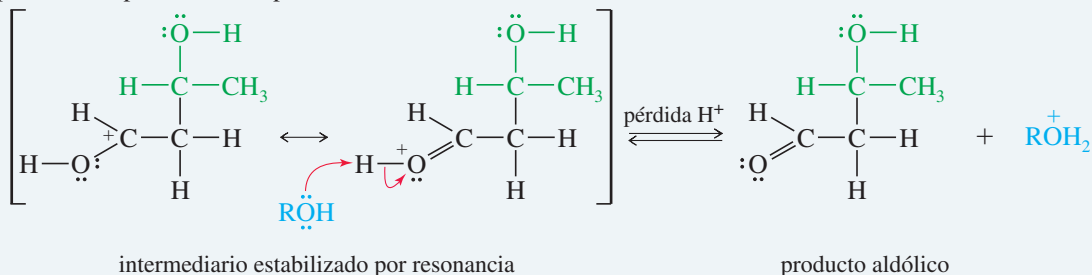
Paso 1: formación del enol por protonación en el O, seguida por la desprotonación en el C.



Paso 2: adición del enol al grupo carbonilo protonado.



Paso 3: desprotonación para formar el producto aldólico.

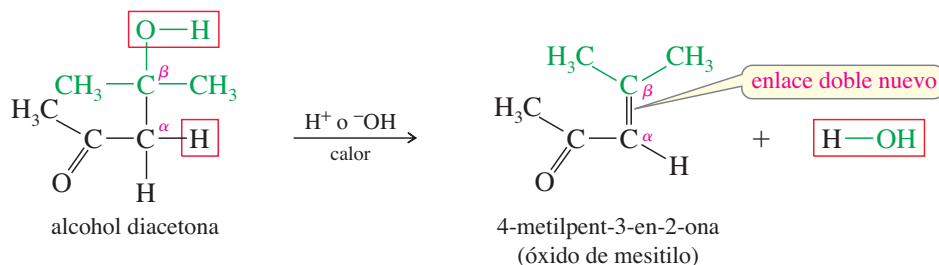
**PROBLEMA 22-21**

Proponga un mecanismo completo para la condensación aldólica catalizada por ácido de la acetona.

22-8

Deshidratación de los productos aldólicos

El calentamiento de una mezcla ácida o básica de un producto aldólico conduce a la deshidratación del grupo funcional alcohol. El producto es un aldehído o cetona α,β -insaturado conjugado. Por lo tanto, una condensación aldólica, seguida por la deshidratación, forma un *nuevo enlace doble carbono-carbono*. Antes de que se descubriera la reacción de Wittig (sección 18-13), el aldol con la deshidratación fue quizá el mejor método para unir dos moléculas con un enlace doble. Es todavía el método más sencillo y económico.

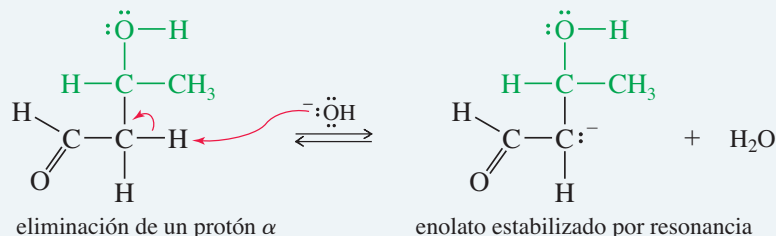


En condiciones ácidas, la deshidratación sigue un mecanismo similar a las otras deshidrataciones de alcohol catalizadas por ácido (sección 11-10). Sin embargo, no hemos visto hasta ahora una deshidratación catalizada por base. La deshidratación catalizada por base depende de la acidez del protón α del producto aldólico. La sustracción de un protón α forma un enolato que puede expulsar el ion hidróxido para formar un producto más estable. El hidróxido no es un buen grupo saliente en una eliminación E2, aunque puede salir en un paso fuertemente exotérmico como éste, ya que se estabiliza un intermediario con carga negativa. El siguiente mecanismo muestra la deshidratación catalizada con base del 3-hidroxibutanal.

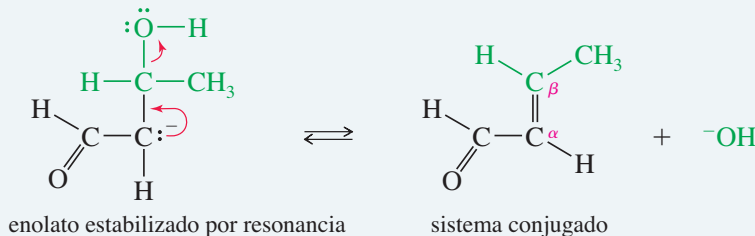
MECANISMO CLAVE 22-11 Deshidratación de un aldol catalizada por base

A diferencia de la mayoría de los alcoholes, los aldoles experimentan deshidratación por medio de una base. La sustracción de un protón α forma un enolato que puede expulsar al ion hidróxido para formar un producto conjugado.

Paso 1: formación del ion enolato.



Paso 2: eliminación del hidróxido.



Aun cuando el equilibrio de la reacción aldólica es desfavorable para la formación de una β -hidroxi-cetona o aldehído, puede obtenerse el producto de deshidratación en buen rendimiento calentando la mezcla de la reacción. La deshidratación es por lo general exotérmica debido a que conduce a un sistema conjugado. De hecho, la deshidratación exotérmica desplaza el equilibrio aldólico a la derecha.

PROBLEMA 22-22

Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol diacetona a óxido de mesitilo
(a) en ácido (b) en base

PROBLEMA 22-23

Cuando el propionaldehído se calienta con hidróxido de sodio, uno de los productos es el 2-metilpent-2-enal. Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 22-24

Prediga los productos de la condensación aldólica, seguida por la deshidratación de las siguientes cetonas y aldehídos.

(a) butiraldehído

(b) acetofenona

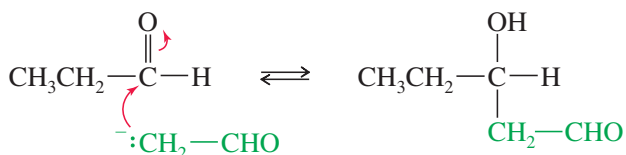
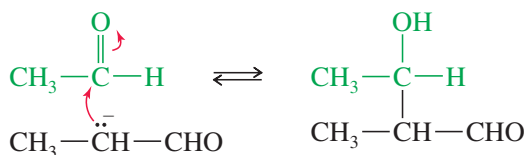
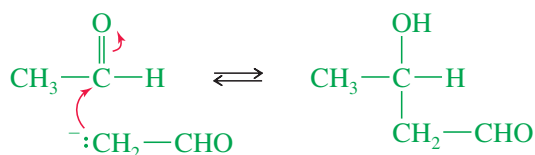
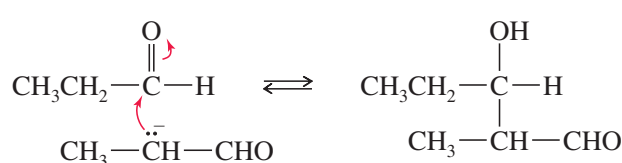
(c) ciclohexanona

22-9

Condensaciones aldólicas cruzadas

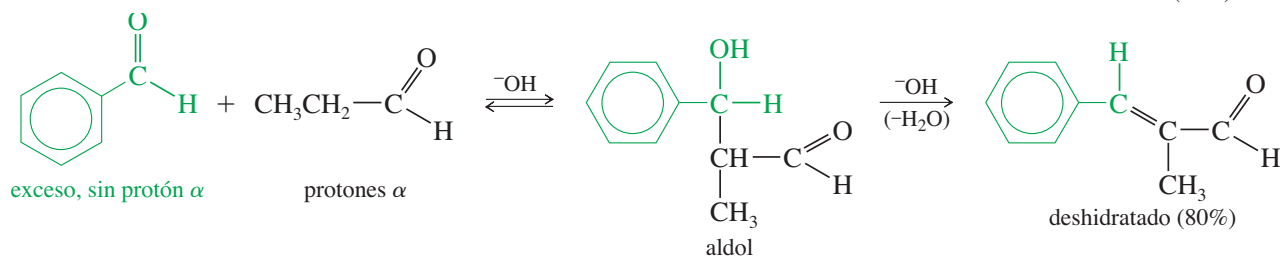
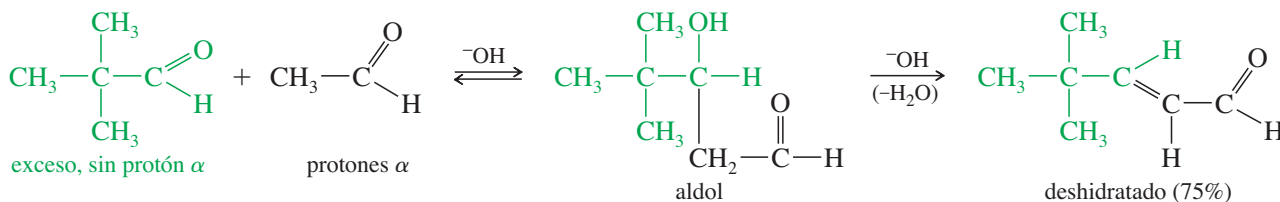
Cuando el enolato de un aldehído (o cetona) se adiciona al grupo carbonilo de un aldehído o cetona diferente, el resultado se llama **condensación aldólica cruzada**. Los compuestos usados en la reacción deben seleccionarse con cuidado, ya que puede formarse una mezcla de varios productos.

Considere la condensación aldólica entre el etanal (acetaldehído) y el propanal que se muestra a continuación. Cualquiera de estos reactivos puede formar un ion enolato. El ataque por el enolato del etanal en el propanal forma un producto diferente del formado por el ataque del enolato del propanal en el etanal. Además, siguen produciéndose las autocondensaciones de etanal y propanal. Dependiendo de las condiciones de reacción, resultan varias proporciones de los cuatro productos posibles.

Enolato de etanal adicionado al propanal*Enolato de propanal adicionado al etanal**Autocondensación del etanal**Autocondensación del propanal*

Una condensación aldólica cruzada puede ser efectiva si se planea de tal manera que sólo uno de los reactivos pueda formar un ion enolato, por lo que el otro compuesto es más probable que reaccione con el enolato. Si sólo uno de los reactivos tiene un hidrógeno α , sólo un enolato estará presente en la disolución. Si el otro reactivo está presente en exceso o contiene un grupo carbonilo particularmente electrofílico, es más probable que sea atacado por el ion enolato.

Las siguientes dos reacciones son condensaciones aldólicas cruzadas exitosas. Los productos aldólicos pueden o no experimentar deshidratación, dependiendo de las condiciones de la reacción y de la estructura de los productos.



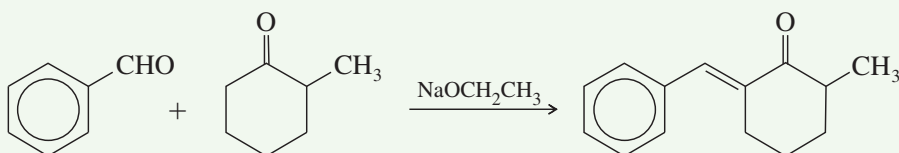
Para llevar a cabo estas reacciones, se adiciona lentamente el compuesto con protones α a una disolución básica del compuesto sin protones α . De esta manera, se forma el ion enolato en presencia de un gran exceso del otro componente, favoreciéndose la reacción deseada.

ESTRATEGIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN

Los principios generales para proponer mecanismos de reacción, presentados por primera vez en el capítulo 4 y resumidos en el apéndice 4, se aplican aquí para una condensación aldólica cruzada. Este ejemplo enfatiza una reacción catalizada por base que involucra nucleófilos fuertes. Al dibujar mecanismos, tenga cuidado de dibujar todos los enlaces y sustituyentes de cada átomo de carbono involucrado. Muestre cada paso por separado y dibuje flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones del nucleófilo al electrófilo.

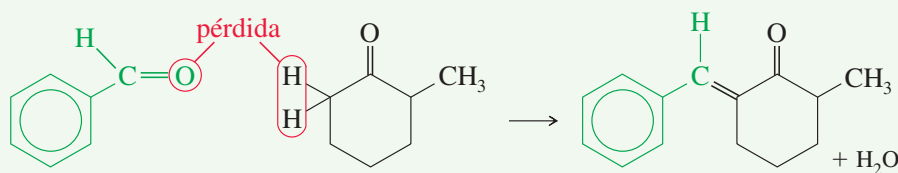
Nuestro problema es proponer un mecanismo para la reacción catalizada por base de la metilciclohexanona con benzaldehído:



Primero, debemos determinar el tipo de mecanismo. El etóxido de sodio, una base fuerte y un nucleófilo fuerte, implican que la reacción involucra nucleófilos fuertes como intermediarios. Esperamos ver nucleófilos fuertes e intermediarios aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos ni ácidos fuertes, y con certeza no carbocationes ni radicales libres.

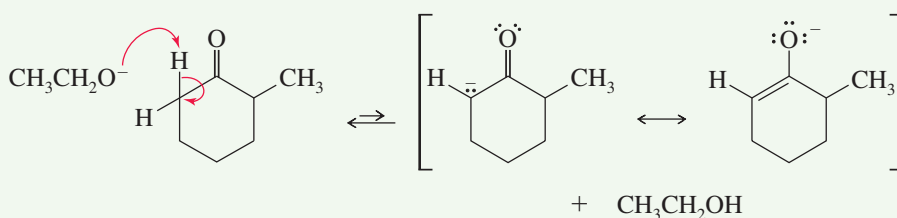
1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida cuáles átomos de carbono en los productos son derivados probables de cuáles átomos de carbono en los reactivos.

Debido a que uno de los anillos es aromático, es claro cuál anillo en los productos se deriva de cuál anillo en los reactivos. El átomo de carbono que actúa como puente de los dos anillos en los productos debe derivarse del grupo carbonilo del benzaldehído. Los dos protones α de la metilciclohexanona y el oxígeno del grupo carbonilo se pierden como agua.



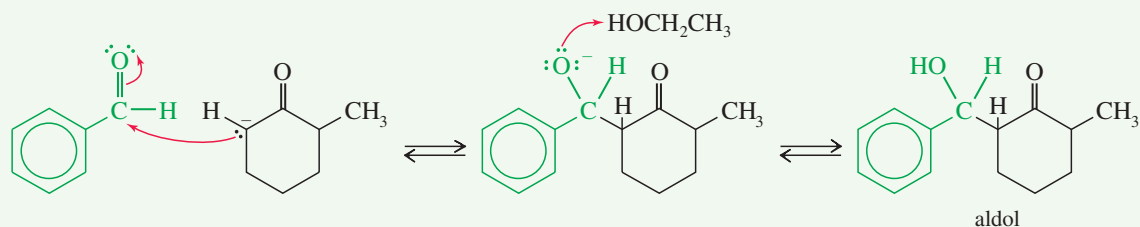
2. Considere si cualquiera de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo uno de los reactivos podría convertirse a un nucleófilo fuerte por desprotonación de un sitio ácido o por el ataque en un sitio electrofílico.

Ninguno de estos reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para atacar al otro. Sin embargo, si el etóxido elimina un protón α de la metilciclohexanona, resulta un ion enolato nucleofílico fuerte.



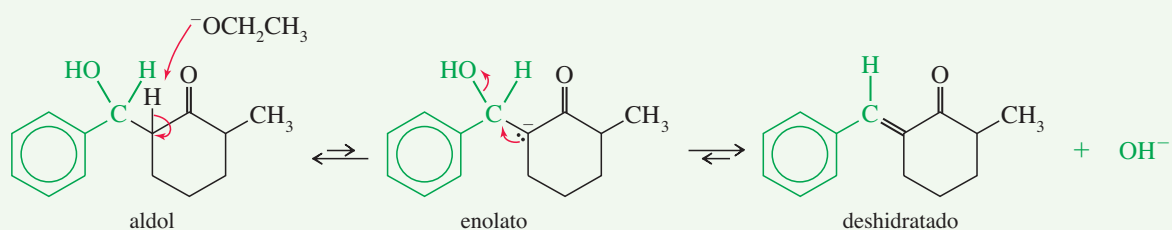
3. Considere cómo un sitio electrofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque mediante el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación de enlace.

Ataque al grupo carbonilo electrofílico del benzaldehído, seguido por la protonación, forma una β -hidroxicetona (un aldol).



4. Considere cómo el producto del ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

La β -hidroxicetona debe deshidratarse para formar el producto final. En estas condiciones básicas, no puede ocurrir el mecanismo usual de deshidratación de alcoholes (protonación del grupo hidroxilo, seguida por la pérdida de agua). La eliminación de otro protón forma un ion enolato que puede perder hidróxido en un paso fuertemente exotérmico para formar el producto final.



5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

El mecanismo completo se da por la combinación de las ecuaciones mostradas anteriormente. Sugierimos que escriba el mecanismo como un repaso de los pasos involucrados.

Como una práctica adicional para proponer mecanismos en las reacciones catalizadas por base, resuelva el problema 22-25 usando los pasos recién mostrados.

Consejo para resolver problemas

El mecanismo correcto para la deshidratación catalizada por base de un producto aldólico requiere dos pasos:

1. Desprotonación para formar un ion enolato.
2. Expulsión del ion hidróxido.

No dibuje una reacción E2 concertada para la deshidratación de un producto aldólico.

PROBLEMA 22-25

Proponga mecanismos para las siguientes condensaciones catalizadas por base, con deshidratación.

- (a) 2,2-dimetilpropanal con acetaldehído
- (b) benzaldehído con propionaldehído

PROBLEMA 22-26

Cuando la acetona se trata con benzaldehído en exceso en presencia de base, la condensación cruzada adiciona dos equivalentes de benzaldehído y expulsa dos equivalentes de agua. Proponga una estructura para el producto de condensación de la acetona con dos moléculas de benzaldehído.

PROBLEMA 22-27

En el problema resuelto presentado con anterioridad, vimos que la metilciclohexanona reacciona en su carbono α no sustituido. Trate de escribir un mecanismo para la misma reacción en el átomo de carbono sustituido con metilo y explique por qué no se observó esta regioquímica.

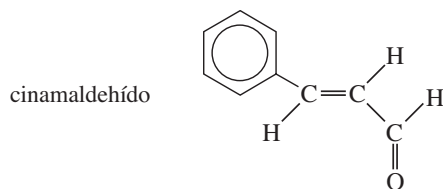
PROBLEMA 22-28

Prediga los productos principales de las siguientes condensaciones aldólicas catalizadas por base con deshidratación.

- (a) benzofenona (PhCOPh) + propionaldehído
- (b) 2,2-dimetilpropanal + acetofenona

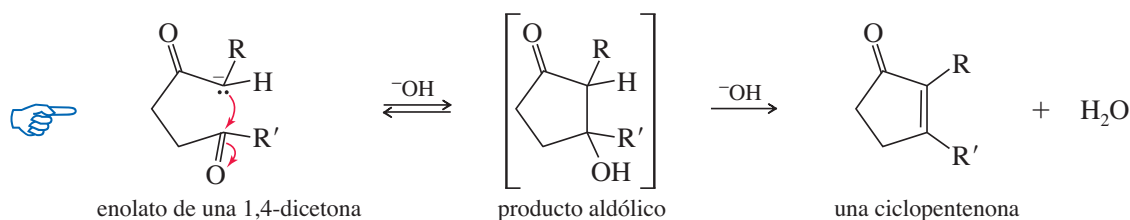
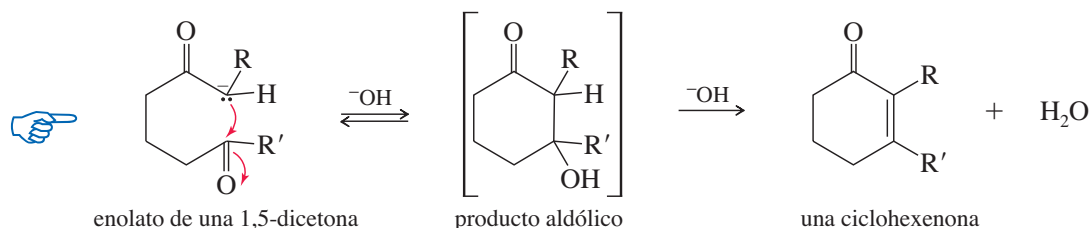
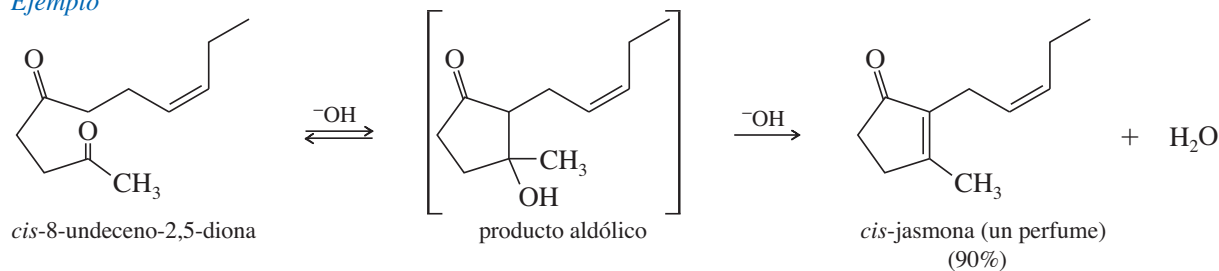
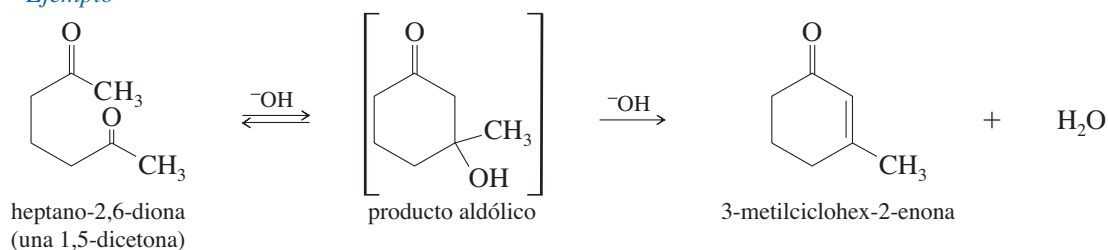
PROBLEMA 22-29

El cinamaldehído se usa como un agente saborizante en los dulces de canela. Muestre cómo se sintetiza el cinamaldehído por medio de una condensación aldólica cruzada seguida por deshidratación.

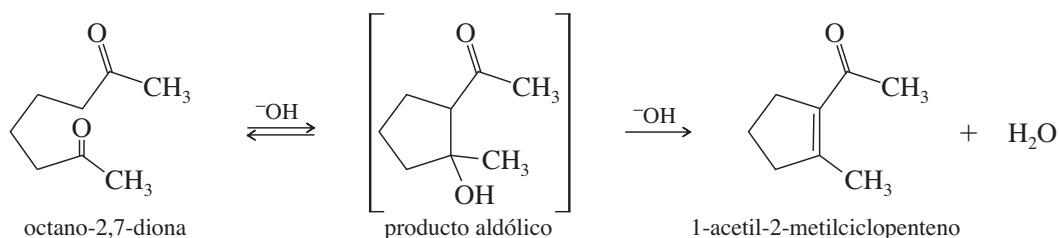
**Consejo** para resolver problemas

A manera de práctica, prediga las estructuras de los productos aldólicos (antes y después de la deshidratación) y dibuje los mecanismos. Estas reacciones son de las más importantes en este capítulo.

Las reacciones aldólicas intramoleculares de las dicetonas son útiles para preparar anillos de cinco y seis miembros. Las ciclaciones aldólicas de anillos más grandes de seis y más pequeños de cinco son menos comunes debido a que los anillos más grandes o más pequeños se favorecen menos por su energía y entropía. Las reacciones siguientes muestran cómo una 1,4-dicetona puede condensarse y deshidratarse para formar una ciclopentenona y cómo una 1,5-dicetona forma una ciclohexenona.

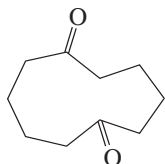
22-10**Ciclaciones aldólicas***Ejemplo**Ejemplo*

Los siguientes ejemplos muestran cómo el grupo carbonilo del producto puede estar fuera del anillo en algunos casos.



PROBLEMA 22-30

Muestre cómo la octano-2,7-diona podría ciclar a una cicloheptenona. Explique por qué no se favorece el cierre del anillo a la cicloheptenona.



ciclodecano-1,6-diona

PROBLEMA 22-31

Cuando la ciclodecano-1,6-diona se trata con carbonato de sodio, el producto da un espectro UV similar al del 1-acetil-2-metilciclopenteno. Proponga una estructura para el producto y proporcione un mecanismo para su formación.

22-11

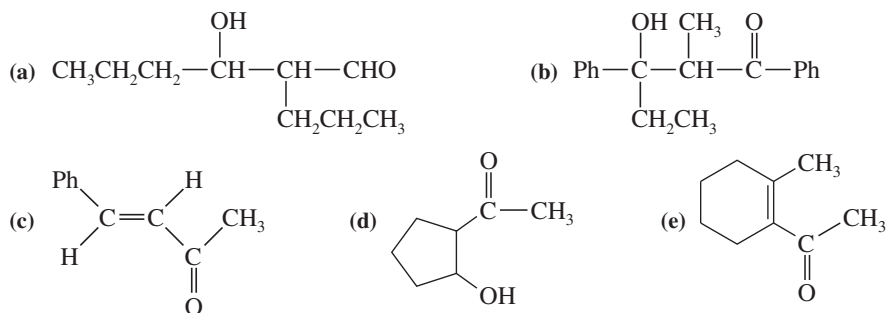
Diseño de síntesis mediante condensaciones aldólicas

Siempre y cuando recordemos sus limitaciones, las condensaciones aldólicas pueden servir como reacciones de síntesis útiles para preparar una variedad de compuestos orgánicos. En particular, las condensaciones aldólicas (con deshidratación) forman nuevos enlaces dobles carbono-carbono. Podemos usar algunos principios generales para decidir si un compuesto puede ser un producto aldólico y cuáles reactivos usar como materias primas.

Las condensaciones aldólicas producen β -hidroxialdehídos y cetonas (aldoles) y aldehídos y cetonas α,β -insaturados. Si una molécula objetivo (o deseada) tiene una de estas funcionalidades, puede considerarse un aldol. Para determinar las materias primas, divida la estructura en el enlace α,β . En el caso del producto deshidratado, el enlace α,β es el enlace doble. La figura 22-3 muestra la división de algunos productos aldólicos en sus materias primas.

PROBLEMA 22-32

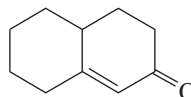
Muestre cómo cada compuesto puede dividirse en los reactivos unidos por una condensación aldólica, después decida si es factible la condensación aldólica necesaria.

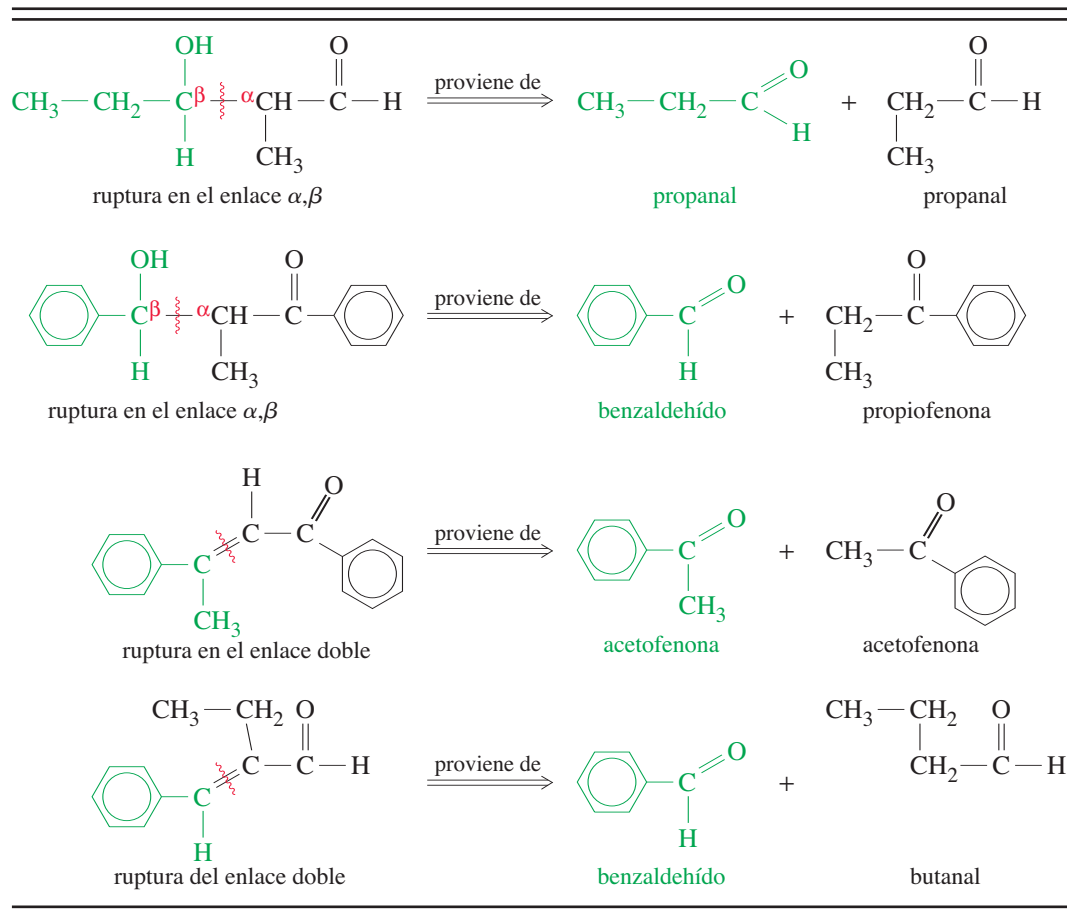


PROBLEMA 22-33

El siguiente compuesto resulta de la ciclación aldólica catalizada por base de una ciclohexan-2-ona sustituida.

- (a) Muestre cómo la dicetona podría ciclarse para formar este producto.
 (b) Proponga un mecanismo para la ciclación.

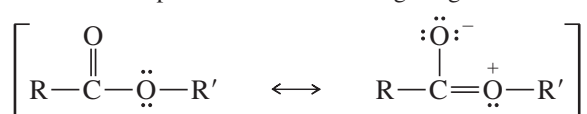




■ FIGURA 22-3

Los productos aldólicos son β -hidroxialdehídos y cetonas, o aldehídos y cetonas α,β -insaturados. Un producto aldólico se divide en sus materias primas por medio de la ruptura mental del enlace α,β .

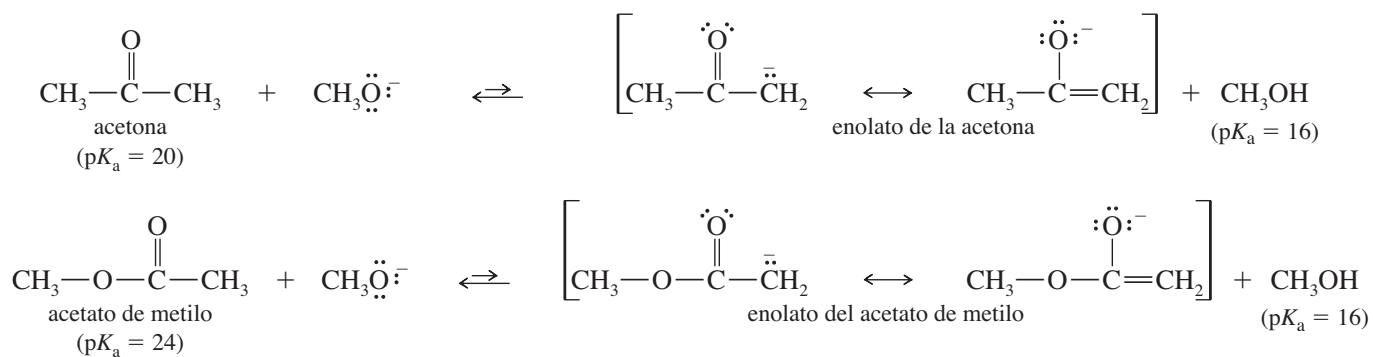
Los hidrógenos α de los ésteres son débilmente ácidos y pueden desprotonarse para formar iones enolato. Los ésteres son menos ácidos que las cetonas y aldehídos debido a que el grupo carbonilo del éster es estabilizado por resonancia con el otro átomo de oxígeno. Esta resonancia hace al grupo carbonilo menos capaz de estabilizar la carga negativa de un ion enolato.



Un $\text{p}K_a$ común para un protón α de un éster es de alrededor de 24, comparado con un $\text{p}K_a$ de alrededor de 20 para una cetona o aldehído. Aún si, las bases fuertes desprotonan los ésteres.

22-12

Condensación de Claisen de ésteres



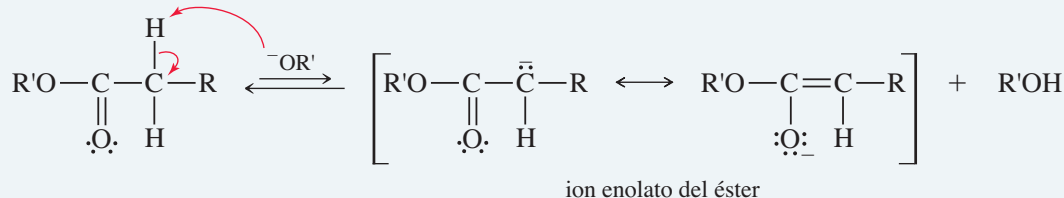
Los enolatos de ésteres son nucleófilos fuertes y experimentan un amplio intervalo de reacciones interesantes y útiles. La mayoría de estas reacciones están relacionadas a la condensación de Claisen, la más importante de todas las condensaciones de ésteres.

La **condensación de Claisen** resulta cuando una molécula de éster experimenta sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un ion enolato actuando como el nucleófilo. Primero, el enolato ataca al grupo carbonilo, formando un intermediario tetraédrico. El intermediario tiene un grupo alcóxido ($-\text{OR}$) que actúa como un grupo saliente, formando un β -cetoéster. La reacción total combina dos moléculas de éster para formar un β -cetoéster.

MECANISMO CLAVE 22-12 Condensación de Claisen de ésteres

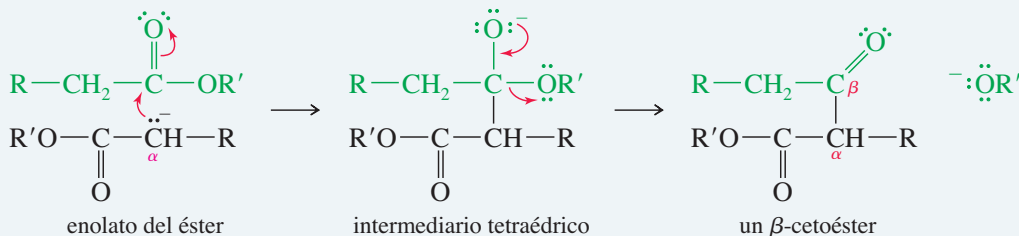
La condensación de Claisen es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un éster, en la cual el nucleófilo atacante es un ion enolato.

Paso 1: formación del ion enolato.



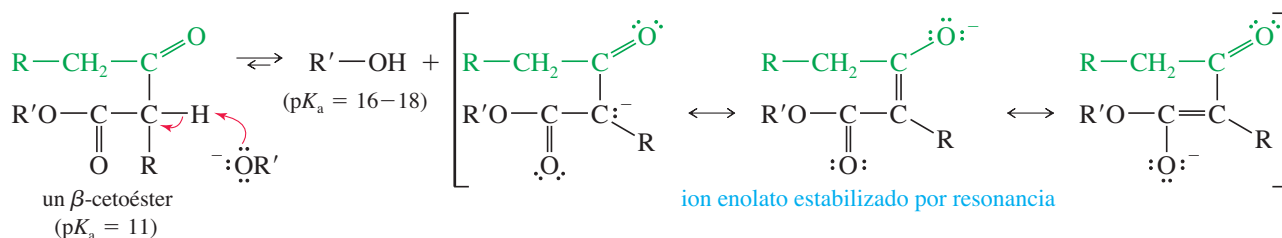
Paso 2: adición del enolato para formar el intermediario tetraédrico.

Paso 3: eliminación del grupo saliente alcóxido.



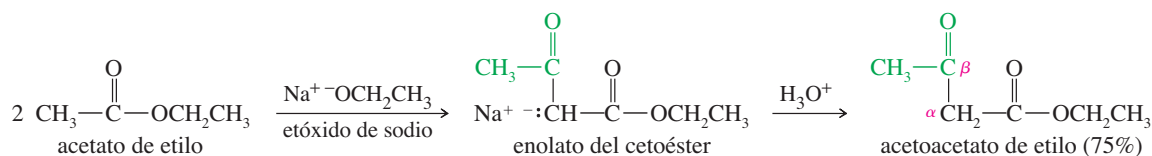
Observe que una molécula de éster (desprotonado, reaccionando como el enolato) actúa como el nucleófilo para atacar a otra molécula de éster, la cual actúa como el reactivo acilante en esta sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

Los productos β -cetoéster de las condensaciones de Claisen son más ácidos que las cetonas y aldehídos sencillos y los ésteres debido a que la desprotonación forma un enolato cuya carga negativa se deslocaliza sobre ambos grupos carbonilo. Los β -cetoésteres tienen valores de $\text{p}K_a$ alrededor de 11, mostrando que son ácidos más fuertes que el agua. Con bases fuertes como el ion etóxido o ion hidróxido, el β -ceto éster se desprotona por completo y con rapidez.



La desprotonación del β -cetoéster provee una fuerza motriz para la condensación de Claisen. La desprotonación es muy exotérmica, haciendo la reacción total exotérmica y conduciéndola hasta su término. Debido a que la base se consume en el paso de la desprotonación, debe usarse un equivalente completo de la base, y se dice que la condensación de Claisen será *promovida por base* en lugar de *catalizada por base*. Después de que la reacción se termina, la adición del ácido diluido convierte al enolato en β -cetoéster.

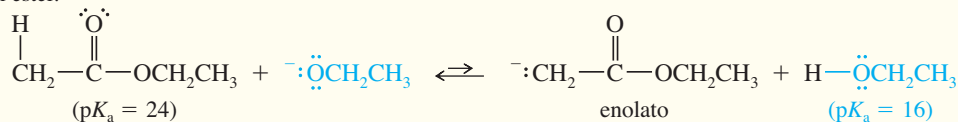
El siguiente ejemplo muestra la autocondensación del acetato de etilo para formar acetoacetato de etilo (3-oxobutanoato de etilo). El etóxido se usa como la base para evitar la transesterificación o hidrólisis del éster de etilo (vea el problema 22-34). El producto inicial es el enolato del acetoacetato de etilo, el cual se protona en el paso final.

**PROBLEMA RESUELTO 22-4**

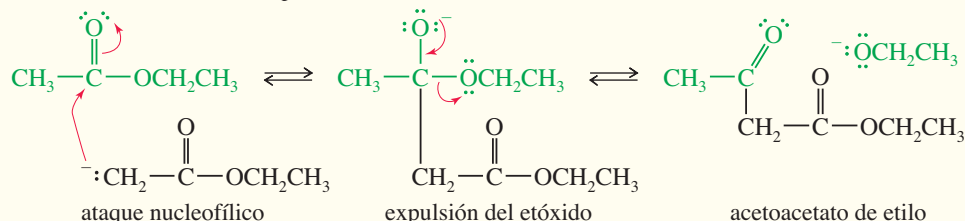
Proponga un mecanismo para la autocondensación del acetato de etilo para formar acetoacetato de etilo.

SOLUCIÓN

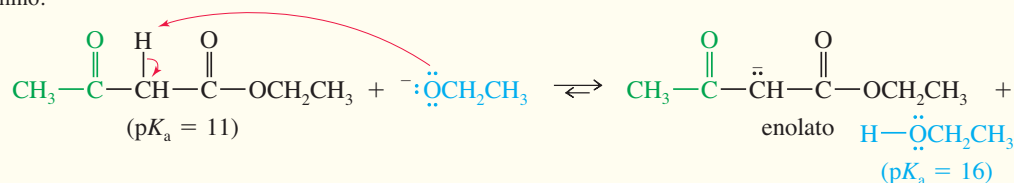
El primer paso es la formación del enolato del éster. El equilibrio para este paso está desplazado hacia la izquierda; el etóxido desprotona sólo una fracción pequeña del éster.



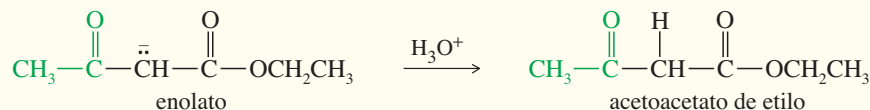
El ion enolato ataca a otra molécula del éster, la expulsión del ion etóxido forma el acetoacetato de etilo.



En presencia del ion etóxido, el acetoacetato de etilo se desprotona para formar su enolato. Esta desprotonación exotérmica ayuda a conducir la reacción hasta su término.



Cuando la reacción termina, el ion enolato se protona para formar el acetoacetato de etilo.

**PROBLEMA 22-34**

El etóxido se usa como base en la condensación del acetato de etilo para evitar reacciones secundarias no deseadas. Muestre qué reacciones secundarias podrían ocurrir si se usaran las siguientes bases.

- (a) metóxido de sodio (b) hidróxido de sodio

PROBLEMA 22-35

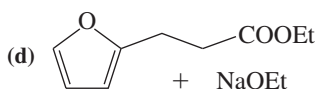
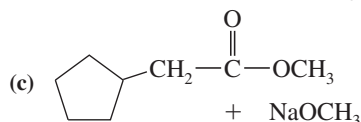
Los ésteres con un solo hidrógeno α por lo general producen rendimientos pobres en la condensación de Claisen. Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen del isobutirato de etilo y explique por qué se obtiene un rendimiento pobre.

Las enzimas llamadas policétido sintetasas catalizan una serie de reacciones tipo Claisen para generar muchos productos naturales útiles, como el antibiótico eritromicina (página 1023). Estas enzimas usan tioésteres en lugar de los ésteres con oxígeno.

PROBLEMA 22-36

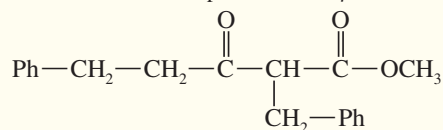
Prediga los productos de la autocondensación de los siguientes ésteres.

- (a) propanoato de metilo + NaOCH₃ (b) fenilacetato de fenilo + NaOCH₂CH₃

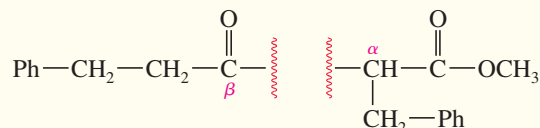


PROBLEMA RESUELTO 22-5

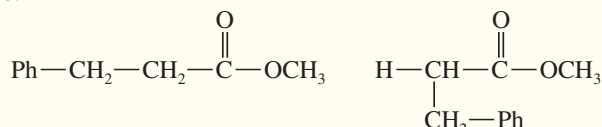
Muestre cómo el éster podría experimentar la condensación de Claisen para formar el β -cetoéster siguiente.

**SOLUCIÓN**

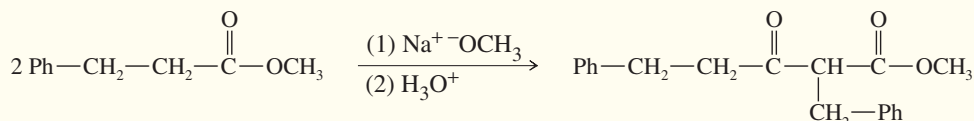
Primero, rompa la estructura por el enlace α,β (α,β al grupo carbonilo del éster). Éste es el enlace formado en la condensación de Claisen.



Después, reemplace el protón α que se perdió y haga lo mismo con el grupo alcóxido que se perdió en los grupos carbonilo. El resultado son dos moléculas de 3-fenilpropionato de metilo.



Ahora dibuje la reacción. El metóxido de sodio se usa como base debido a que los reactivos son ésteres de metilo.

**Consejo****para resolver problemas**

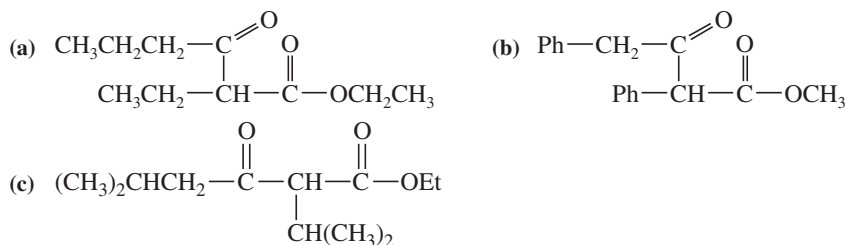
La condensación de Claisen ocurre por una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, con formas diferentes del éster actuando tanto como el nucleófilo (el enolato) como el electrófilo (el grupo carbonilo del éster).

PROBLEMA 22-37

Proponga un mecanismo para la autocondensación del 3-fenilpropionato de metilo catalizada por metóxido de sodio.

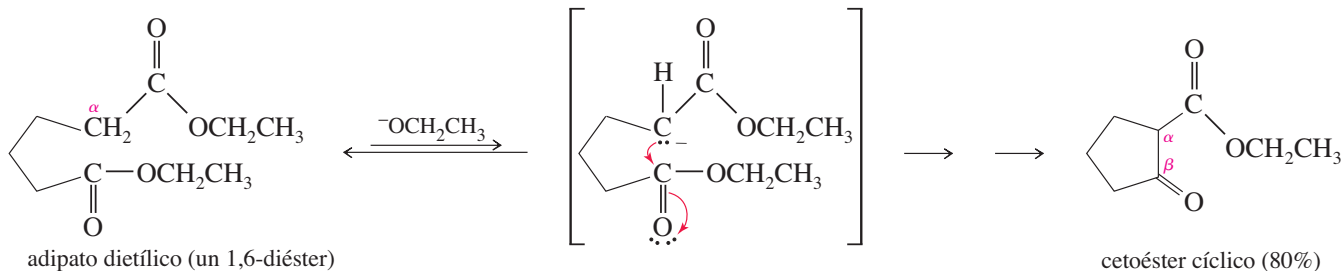
PROBLEMA 22-38

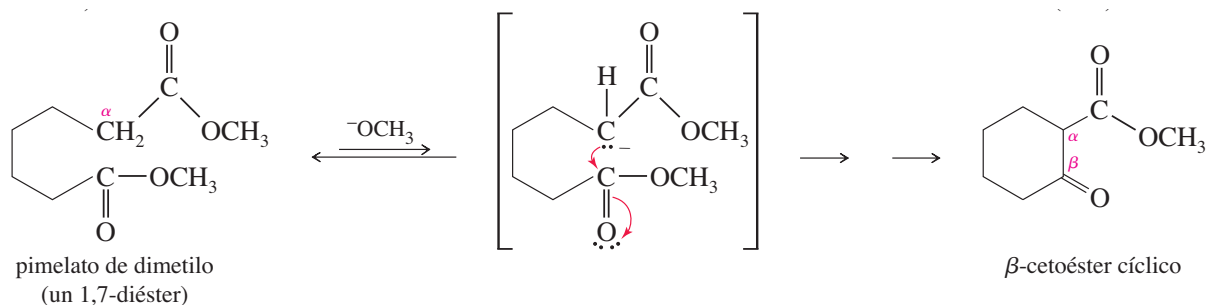
Muestre qué ésteres podrían experimentar la condensación de Claisen para formar los siguientes β -cetoésteres.

**22-13****Condensación de Dieckmann: una ciclación de Claisen**

Una condensación de Claisen interna de un diéster forma un anillo. Tal ciclación de Claisen interna se llama una **condensación de Dieckmann** o una **ciclación de Dieckmann**. Los anillos de cinco y seis miembros se forman con facilidad mediante las condensaciones de Dieckmann. Los anillos más pequeños de cinco carbonos o más grandes de seis raramente se forman por este método.

Los ejemplos siguientes de la condensación de Dieckmann muestran que un 1,6-diéster forma un anillo de cinco miembros, y un 1,7-diéster forma un anillo de seis miembros.

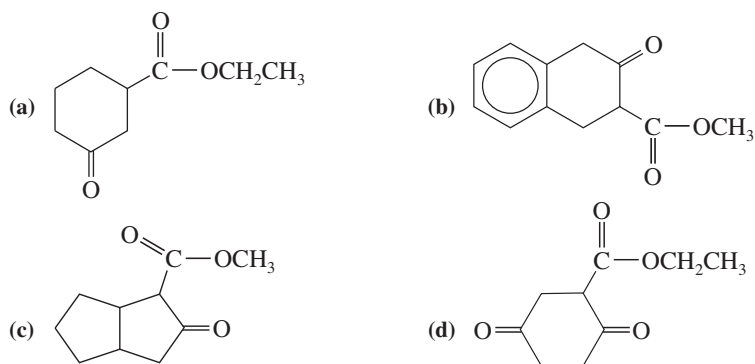


**PROBLEMA 22-39**

Proponga un mecanismo para las dos condensaciones de Dieckmann recién mostradas.

PROBLEMA 22-40

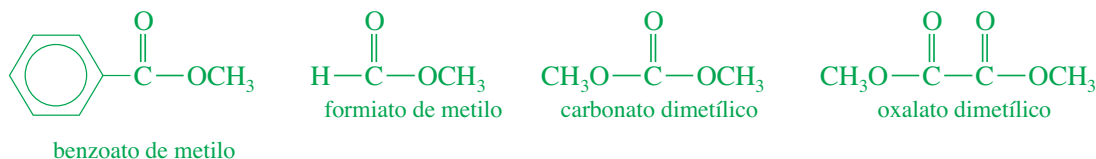
Algunos (pero no todos) de los siguientes cetoésteres pueden formarse por condensaciones de Dieckmann. Determine cuáles son posibles y dibuje los diésteres de partida.



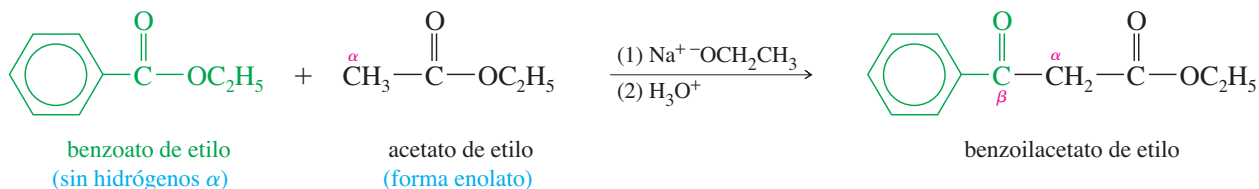
(Sugerencia: Considere usar un grupo protector)

22-14**Condensaciones de Claisen cruzadas**

Las condensaciones de Claisen pueden llevarse a cabo entre diferentes ésteres, de manera particular cuando sólo uno de los ésteres tiene los hidrógenos α necesarios para formar un enolato. En una **condensación de Claisen cruzada**, un éster sin hidrógenos α actúa como el componente electrofílico. Algunos ésteres útiles sin hidrógenos α son los ésteres de benzoato, formiato, carbonato y oxalato.



Una condensación de Claisen cruzada se lleva a cabo adicionando primero el éster sin hidrógenos α a una disolución básica del alcóxido. El éster con hidrógenos α se adiciona lentamente a esta disolución, donde forma un enolato y condensa. La condensación del acetato de etilo con el benzoato de etilo es un ejemplo de una condensación de Claisen cruzada.

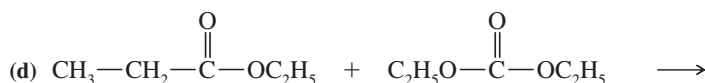
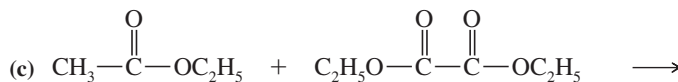
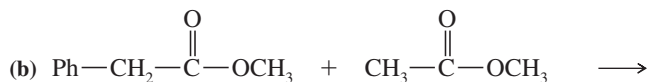
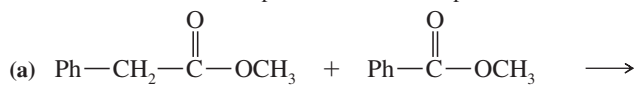
**PROBLEMA 22-41**

Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen cruzada entre el acetato de etilo y benzoato de etilo.

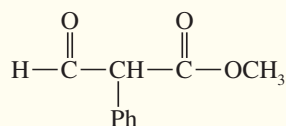
Los ácidos grasos se forman en el cuerpo por una serie de reacciones tipo Claisen catalizadas por una enzima llamada ácido graso sintetasa. Las enzimas usan los tioésteres de malonato y acetato como materias primas (vea la figura 22-4 en la página 1078).

PROBLEMA 22-42

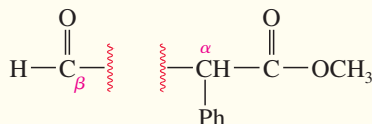
Prediga los productos de la condensación de Claisen cruzada de los siguientes pares de ésteres. Indique cuáles combinaciones son opciones inadecuadas para las condensaciones de Claisen cruzadas.

**PROBLEMA RESUELTO 22-6**

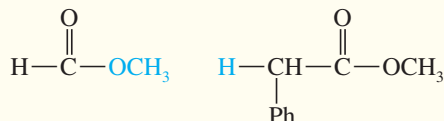
Muestre cómo podría usarse una condensación de Claisen cruzada para preparar

**SOLUCIÓN**

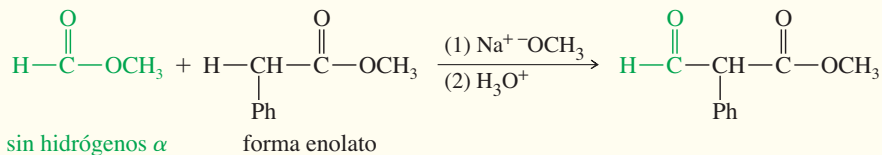
Realice la ruptura del enlace α,β de este β -cetoéster, puesto que es el enlace formado en la condensación de Claisen.



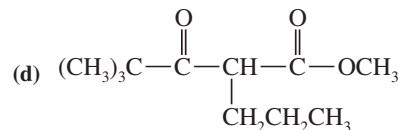
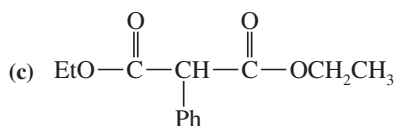
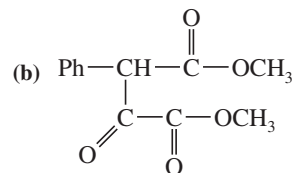
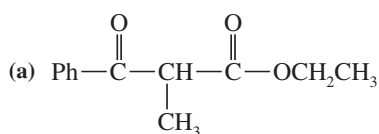
Ahora adicione el grupo alcóxido al grupo carbonilo y reemplace el protón en el carbono α .



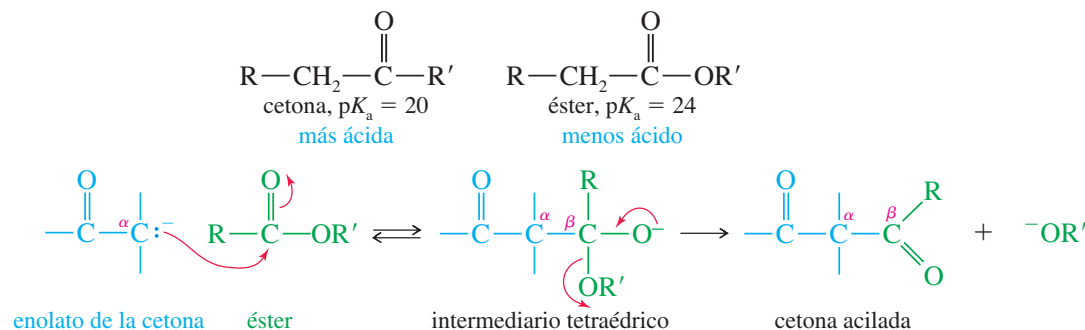
Escriba la reacción, asegurándose de que uno de los componentes tenga hidrógenos α y el otro no.

**PROBLEMA 22-43**

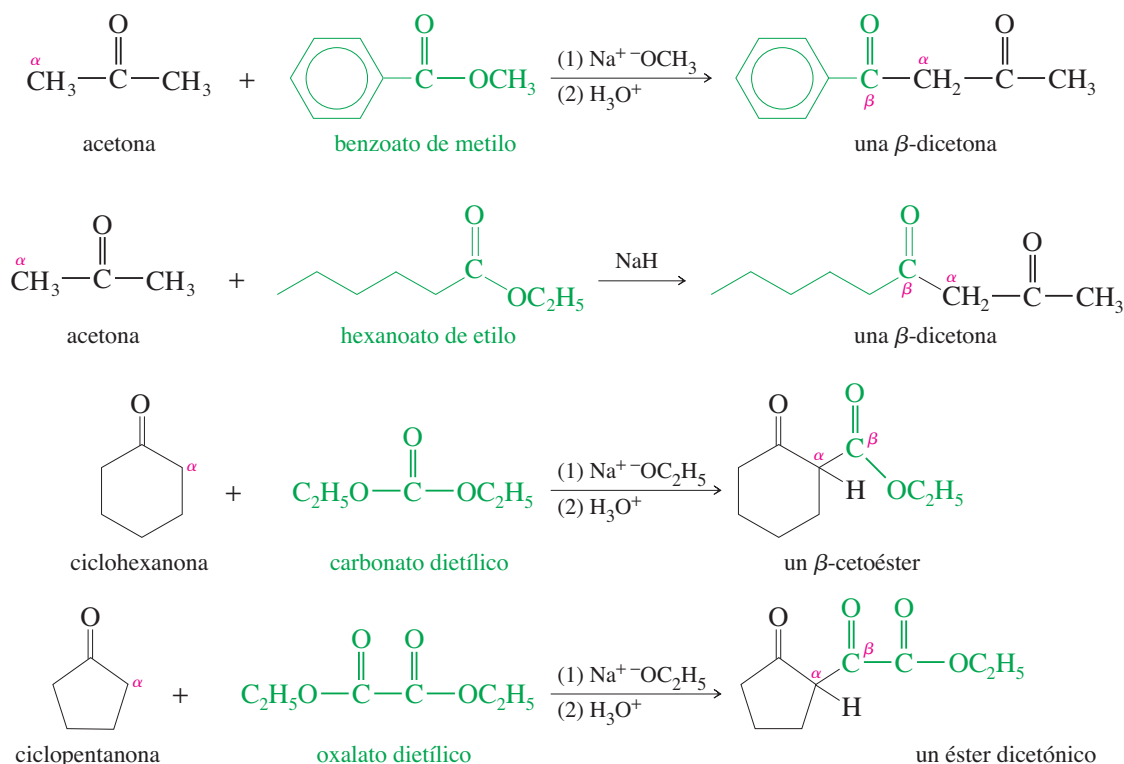
Muestre cómo podrían usarse las condensaciones de Claisen cruzadas para preparar los siguientes ésteres.



También son posibles las condensaciones de Claisen cruzadas entre las cetonas y ésteres. Las cetonas son más ácidas que los ésteres y el componente de la cetona es más probable que desprotona y actúe como el componente del enolato en la condensación. El enolato de la cetona ataca al éster, el cual experimenta la sustitución nucleofílica en el grupo acilo y, por lo tanto, la cetona sufre una acilación.

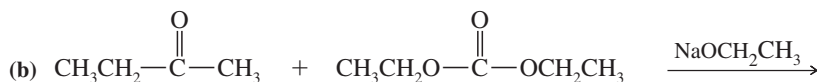
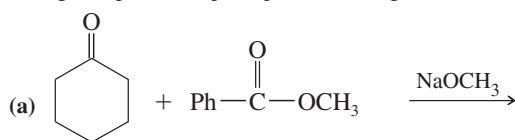


Esta condensación funciona mejor si el éster no tiene hidrógenos α , por lo que no puede formar un enolato. Sin embargo, debido a la diferencia en acidez, la reacción es algunas veces exitosa entre las cetonas y los ésteres, aun cuando ambos tienen hidrógenos α . Los siguientes ejemplos muestran algunas condensaciones de Claisen cruzadas entre cetonas y ésteres. Observe la variedad de los compuestos difuncionales y trifuncionales que pueden ser producidos con la elección apropiada de ésteres.



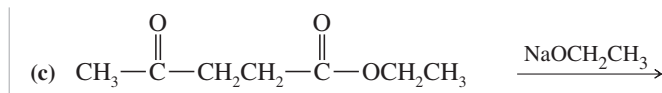
PROBLEMA 22-44

Prediga los productos principales de las siguientes condensaciones de Claisen cruzadas.

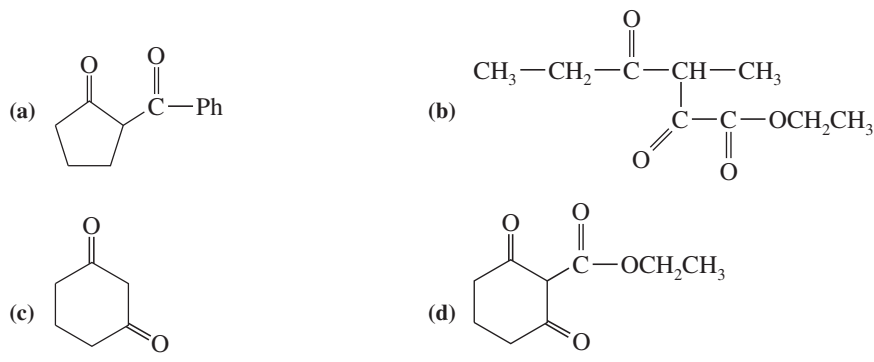


Consejo para resolver problemas

Las condensaciones de Claisen y condensaciones de Claisen cruzadas son herramientas importantes de síntesis y ejemplos mecanísticos interesantes. Como práctica prediga las estructuras de los productos y dibuje los mecanismos hasta que se sienta seguro.

**PROBLEMA 22-45**

Muestre de qué manera pueden usarse las condensaciones de Claisen para preparar los siguientes compuestos.

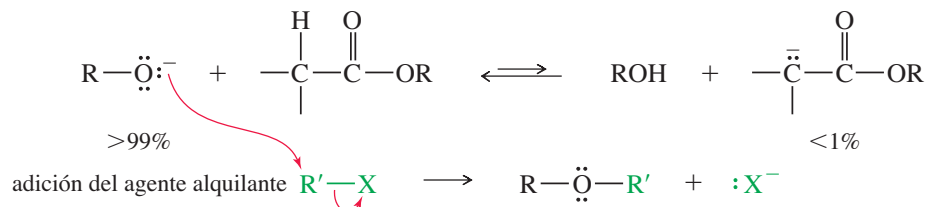


Síntesis con compuestos β -dicarbonílicos

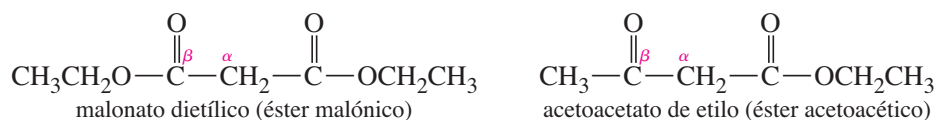
22-15

Muchas reacciones de alquilación y acilación son más efectivas si se usan aniones de compuestos β -dicarbonílicos que pueden desprotonarse por completo y convertirse en sus iones enolato mediante bases comunes como los iones alcóxido. La *síntesis del éster malónico* y del *éster acetoacético* usa la acidez potenciada de los protones α en los ésteres malónico y acetoacético para llevar a cabo las alquilaciones y acilaciones que son difíciles o imposibles con ésteres sencillos.

Hemos visto que la mayoría de las condensaciones de ésteres usan alcóxidos para formar iones enolato. Con ésteres sencillos, sólo se forma una cantidad pequeña de enolato. El equilibrio favorece al alcóxido y al éster. El alcóxido con frecuencia interfiere con la reacción deseada. Por ejemplo, si elegimos un haluro de alquilo para alquilar un enolato, el ion alcóxido en la disolución atacará al haluro de alquilo y formará un éter.



En contraste, los compuestos β -dicarbonílicos como los ésteres malónico y acetoacético tienen hidrógenos más ácidos que los alcoholes. Son desprotonados por completo por alcóxidos, y los enolatos resultantes son alquilados y acilados con facilidad. Al final de la síntesis, uno de los grupos carbonilo puede eliminarse por descarboxilación, dejando un compuesto que es difícil o imposible de preparar por medio de la alquilación o acilación directa con un éster sencillo.



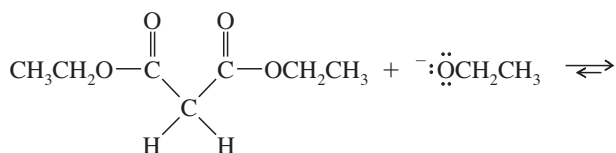
Primero comparamos las ventajas de la acidez de los compuestos β -dicarbonílicos y después consideramos cómo pueden usarse estos compuestos en síntesis.

Acidez de los compuestos β -dicarbonílicos La tabla 22-1 compara la acidez de algunos compuestos carbonílicos con la acidez de alcoholes y agua. Observe el gran aumento de acidez en los compuestos con dos grupos carbonilo en posición beta entre sí. Los protones α de los compuestos β -dicarbonílicos son más ácidos que los protones hidroxilo del agua y los alcoholes. Esta mayor acidez resulta de la mayor estabilidad del ion enolato. La carga negativa se deslocaliza sobre los dos grupos carbonilo en lugar de sólo uno, como mostramos mediante las formas de resonancia para el ion enolato del malonato dietílico (también llamado *éster malónico*).

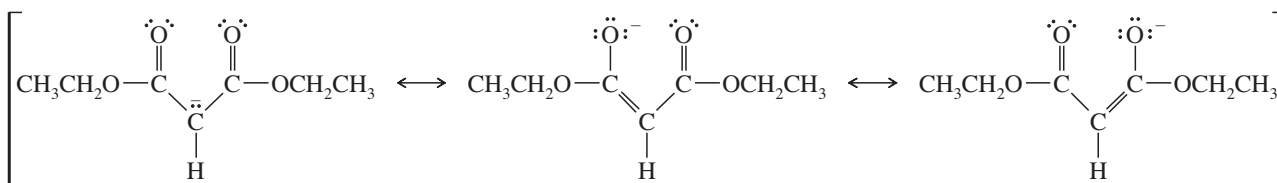
TABLA 22-1

Acidez típica de compuestos carbonílicos

Ácido conjugado	Base conjugada	pK_a
<i>Cetonas y ésteres sencillos</i>		
α $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \text{acetona} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ ^-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	20
α $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{acetato de etilo} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ ^-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	24
<i>Compuestos β-dicarbonílicos</i>		
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \text{pentano-2,4-diona (acetilacetona)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	9
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{acetatoacetato de etilo (éster acetoacético)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	11
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{malonato de dietilo (éster malónico)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}-\ddot{\text{C}}\text{H}-\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	13
<i>Bases usadas comúnmente (para comparación)</i>		
$\text{H}-\text{O}-\text{H}$ agua	^-OH	15.7
$\text{CH}_3\text{O}-\text{H}$ metanol	CH_3O^-	15.5
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{H}$ etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$	15.9



malonato de dietilo (éster malónico)
($pK_a = 13$)



ion enolato estabilizado por resonancia

PROBLEMA 22-46

Muestre las formas de resonancia para los iones enolato que resultan cuando los compuestos siguientes se tratan con una base fuerte.

- (a) acetoacetato de etilo (b) pentano-2,4-diona
(c) α -cianoacetato de etilo (d) nitroacetona

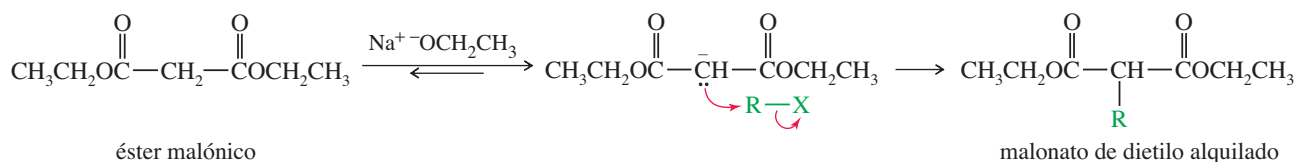
22-16

Síntesis con el éster malónico

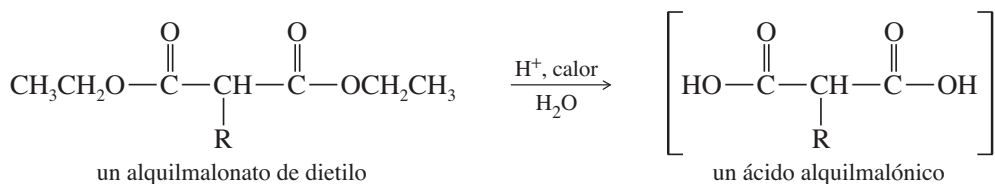
La **síntesis con el éster malónico** prepara derivados de ácido acético sustituidos. El éster malónico (malonato de dietilo) se alquila o acila en el carbono más ácido que es el α para ambos grupos carbonilo, y el derivado resultante se hidroliza seguido de la descarboxilación (eliminación de CO_2).



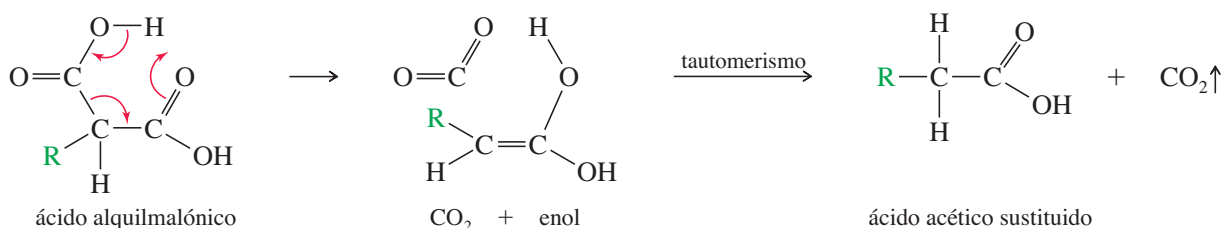
El éster malónico se desprotona por completo con etóxido de sodio. El ion enolato resultante se alquila con un haluro de alquilo o tosilo no impedido, u otro reactivo electrofílico. Este paso es una sustitución $\text{S}_{\text{N}}2$, que requiere un buen sustrato $\text{S}_{\text{N}}2$.



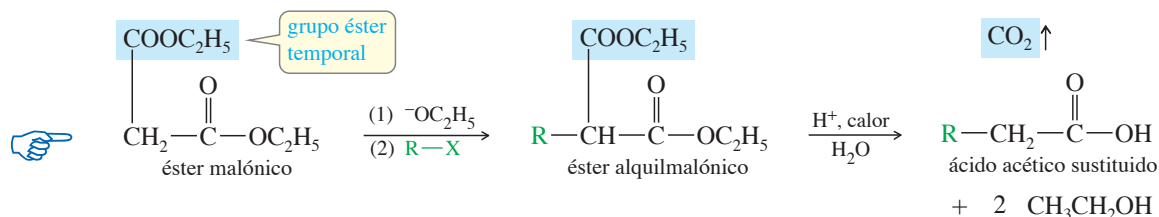
La hidrólisis del malonato de dietilo alquilado (un éster alquilmalónico dietílico) forma un derivado del ácido malónico.



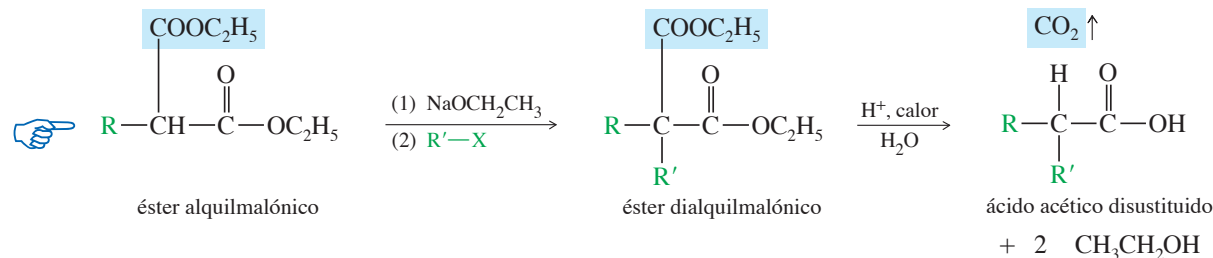
Cualquier ácido carboxílico con un grupo carbonilo en la posición β es propenso a descarboxilarse. A la temperatura de la hidrólisis, el ácido alquilmalónico pierde CO_2 para formar un derivado de ácido acético sustituido. La descarboxilación se lleva a cabo a través de un estado de transición cíclico, formando de manera inicial un enol que se tautomeriza con rapidez al producto, un ácido acético sustituido.



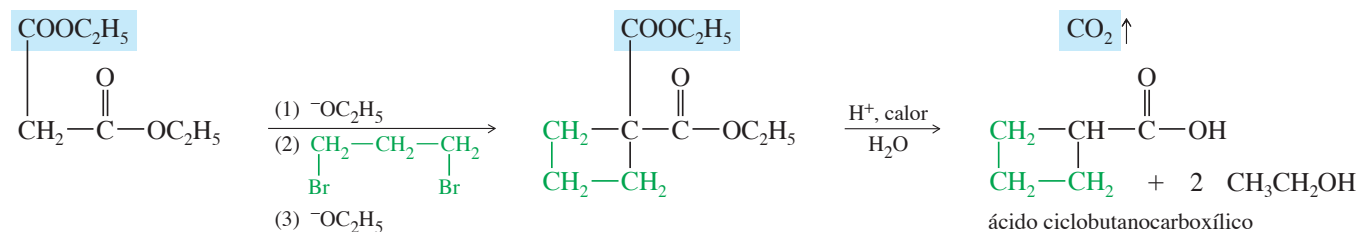
El producto de la síntesis con el éster malónico es un ácido acético sustituido, el sustituyente es el grupo usado para alquilar al éster malónico. De hecho, el segundo grupo carboxilo es temporal, permitiendo que el éster se desprotona y alquile con facilidad. La hidrólisis y la descarboxilación eliminan el grupo carboxilo temporal, dejando el ácido acético sustituido.



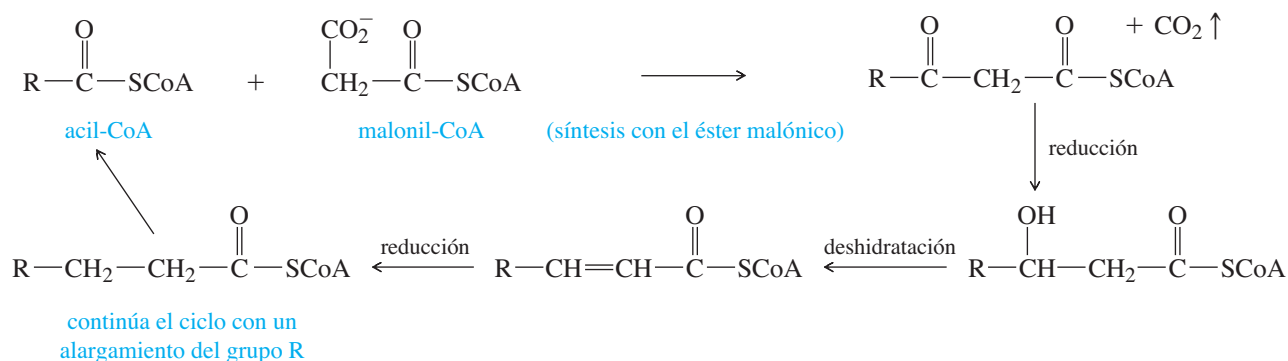
El éster alquilmalónico tiene un segundo protón ácido que puede eliminarse con una base. La eliminación de este protón y la alquilación del enolato con otro haluro de alquilo forma un éster malónico dialquilado. La hidrólisis y descarboxilación conducen a un derivado de ácido acético disustituido.



La síntesis con el éster malónico es útil para preparar ácidos cicloalcanocarboxílicos, algunos de los cuales no se preparan con facilidad por cualquier otro método. El anillo se forma con un dihaluro, por una alquilación doble del éster malónico. La siguiente síntesis del ácido ciclobutanocarboxílico muestra como un anillo tensionado de cuatro miembros puede generarse por esta alquilación del éster, aun cuando la mayoría de otras condensaciones no puede formar anillos de cuatro miembros.



La síntesis con el éster malónico podría parecer como una técnica secreta que sólo un químico orgánico podría usar. Aunque éste es el método más probable que usan las células para sintetizar los ácidos grasos de cadena larga encontrados en las grasas, aceites, ceras y membranas celulares. La figura 22-4 presenta los pasos que tienen lugar en el alargamiento de una cadena de ácido graso por dos átomos de carbono a la vez. El crecimiento del derivado ácido (acil-CoA) es activado como su tioéster con la coenzima A (estructura en la página 1029). La acilación del éster malónico adiciona dos de los tres carbonos del ácido malónico (como malonil-CoA) con el tercer carbono perdido en la descarboxilación. Resulta un β -ceto éster. La reducción de la cetona, seguida por la deshidratación y la reducción del enlace doble, for-



■ FIGURA 22-4

Biosíntesis de ácidos grasos. El tioéster se activa como su coenzima A, el crecimiento del ácido graso (acil-CoA) se acila con malonil-CoA como en una síntesis con el éster malónico. Dos átomos de carbono se adicionan (del malonil-CoA), con la pérdida de un tercero como CO_2 . Por reducción enzimática, deshidratación y una reducción posterior se forma un ácido graso que ha sido alargado por dos átomos de carbono.

man un grupo acilo que ha sido alargado por dos átomos de carbono. El ciclo se repite hasta que el ácido ha alcanzado la longitud necesaria, siempre con un número par de átomos de carbono.

Consejo para resolver problemas

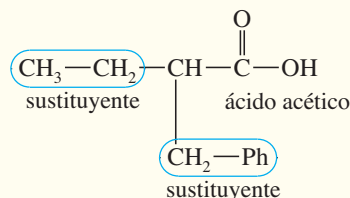
La síntesis con el éster malónico se efectúa a través de la alquilación del enolato, hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar una síntesis, observe el producto y vea qué grupos se adicionan al ácido acético. Use estos grupos para alquilar al éster malónico, después hidrolize y descarboxile.

PROBLEMA RESUELTO 22-7

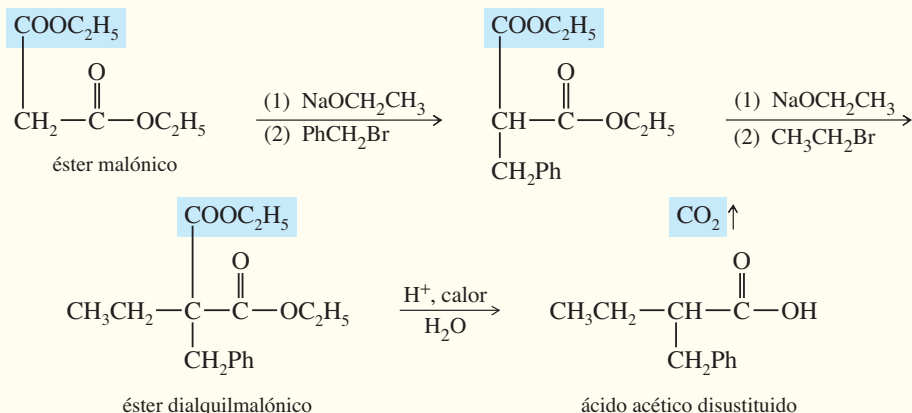
Muestre cómo se usa la síntesis con el éster malónico para preparar el ácido 2-bencilbutanoico.

SOLUCIÓN

El ácido 2-bencilbutanoico es un ácido acético sustituido que tiene los sustituyentes $\text{Ph}-\text{CH}_2-$ y CH_3CH_2- .



Adicionando estos sustituyentes al enolato del éster malónico más adelante se formará el producto correcto.



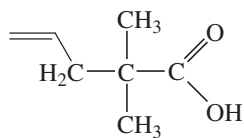
PROBLEMA 22-47

Muestre cómo los compuestos siguientes pueden prepararse usando la síntesis con el éster malónico.

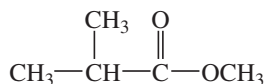
- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| (a) ácido 3-fenilpropanoico | (b) ácido 2-metilpropanoico |
| (c) ácido 4-fenilbutanoico | (d) ácido ciclopentanocarboxílico |

PROBLEMA 22-48

- (a) Explique por qué el siguiente ácido acético sustituido no puede formarse por medio de la síntesis con el éster malónico.



- (b) En las secciones 22-2B y 22-3 se mostró el uso del diisopropilamido de litio (LDA) para desprotonar una cetona de manera cuantitativa. Dibuje la reacción ácido-base entre el LDA y el éster siguiente, y use los valores de pK_a estimados para decidir si la reacción en el equilibrio está favorecida hacia los reactivos o hacia los productos.

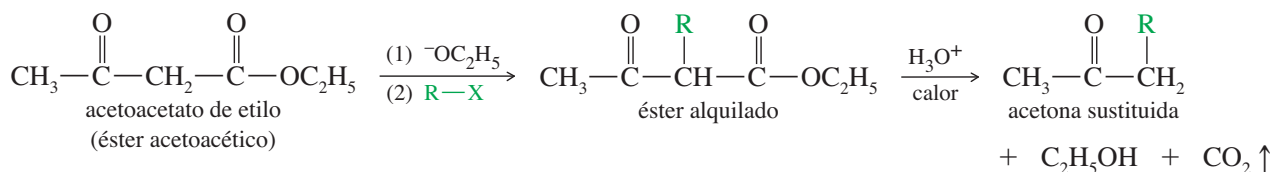


- (c) Muestre cómo podría usar una alternativa moderna de la síntesis con el éster malónico para preparar el ácido del inciso (a). Podría usar el éster del inciso (b) como su materia prima.

22-17

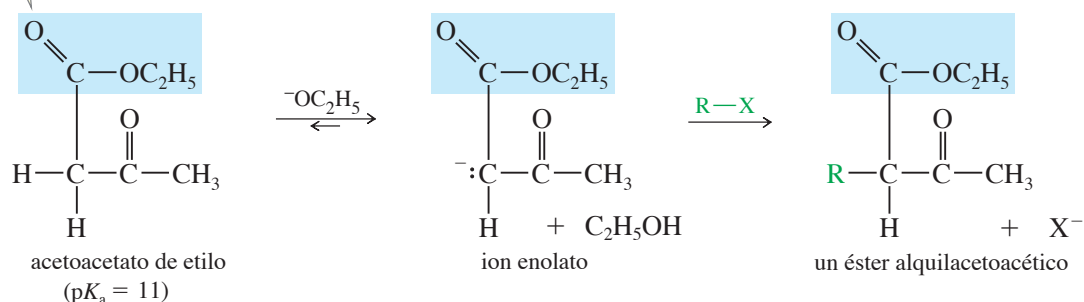
Síntesis con el éster acetoacético

La **síntesis con el éster acetoacético** es similar a la síntesis con el éster malónico, pero los productos finales son las cetonas: de manera específica, los derivados sustituidos de la acetona. En la síntesis con el éster acetoacético se adicionan los sustituyentes al ion enolato del acetoacetato de etilo (éster acetoacético), seguido por la hidrólisis y descarboxilación para producir un derivado alquilado de la acetona.

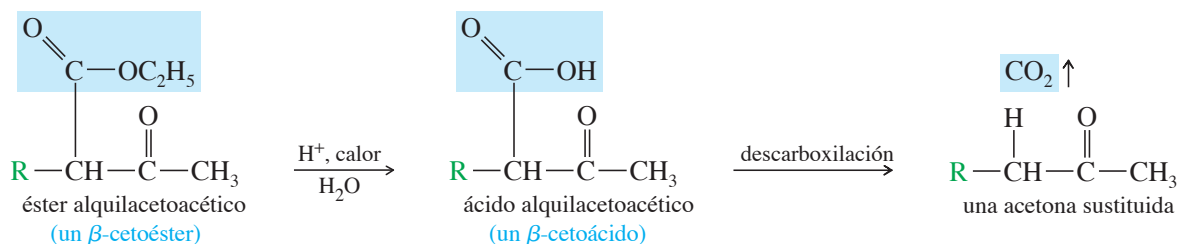


El éster acetoacético es como una molécula de acetona con un grupo éster temporal unido para potenciar su acidez. El ion etóxido desprotona por completo el éster acetoacético. El enolato resultante se alquila con un haluro de alquilo o tosilato no impedido para formar un éster alquilacetoacético. Una vez más, el agente alquilante debe ser un buen sustrato S_N2 .

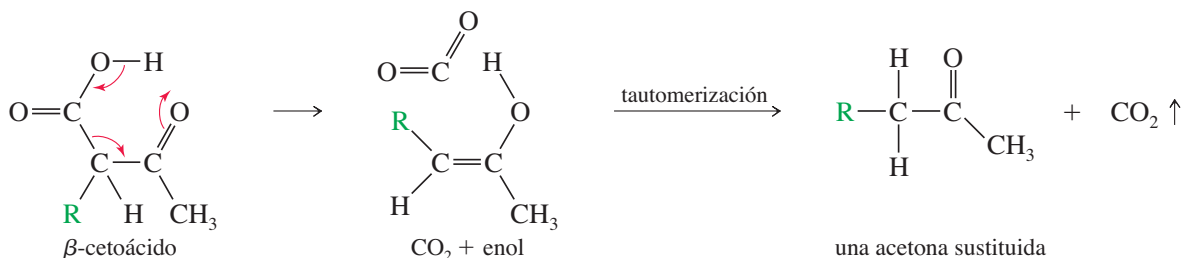
grupo éster temporal



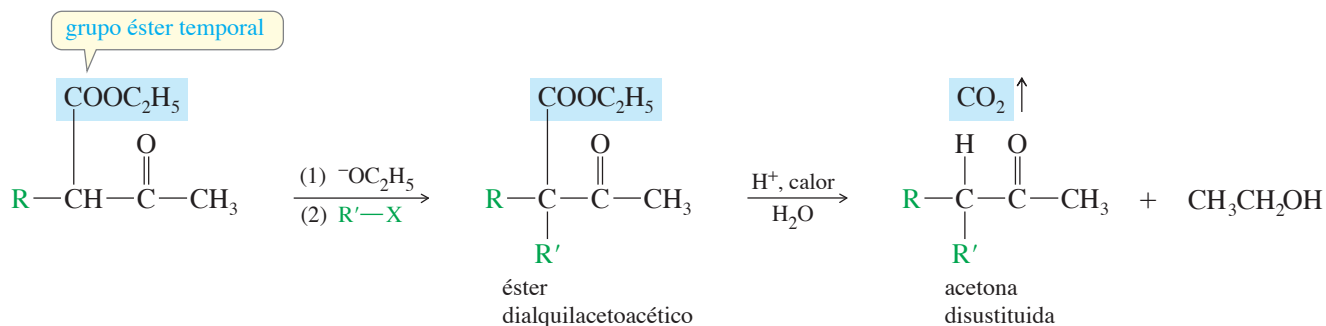
La hidrólisis ácida del éster alquilacetoacético forma en principio un ácido alquilacetoacético, el cual es un β -cetoácido. El grupo ceto en la posición β impulsa la descarboxilación para formar una versión de la acetona sustituida.



El β -cetoácido se descarboxila por el mismo mecanismo que el ácido alquilmalónico en la síntesis con el éster malónico. El estado de transición cíclico con seis miembros separa el dióxido de carbono para producir la forma enólica de la acetona sustituida. La descarboxilación por lo general se lleva a cabo de manera espontánea a la temperatura de la hidrólisis.



Las acetonas disustituidas se forman por una segunda alquilación del éster acetoacético antes de los pasos de la hidrólisis y la descarboxilación, como se muestra en la siguiente síntesis general.

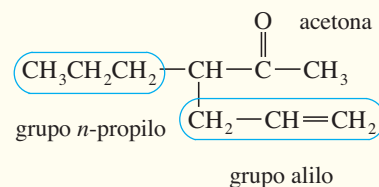


PROBLEMA RESUELTO 22-8

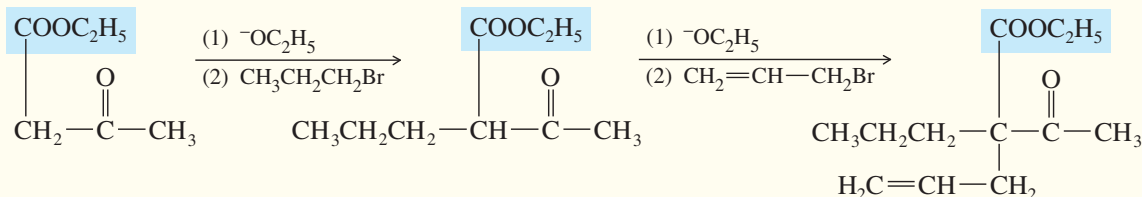
Muestre cómo se usa la síntesis del éster acetoacético para preparar la 3-propilhex-5-en-2-ona.

SOLUCIÓN

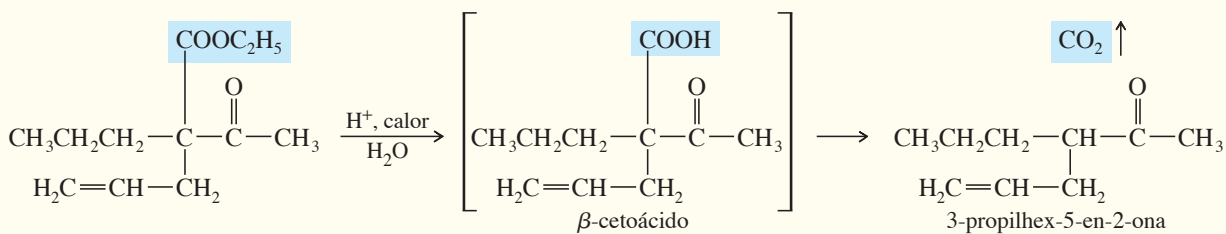
El compuesto objetivo es la acetona con un grupo *n*-propilo y un grupo alilo como sustituyentes:



Con un haluro de *n*-propilo y un haluro de alilo como los agentes alquilantes, la síntesis del éster acetoacético podría producir la 3-propilhex-5-en-2-ona. Dos pasos de alquilación forman la sustitución requerida:

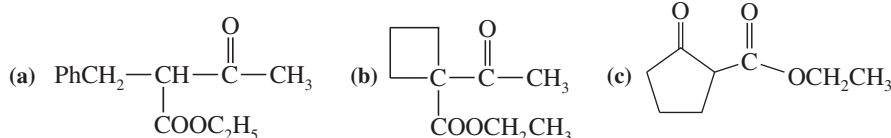


La hidrólisis procede con la descarboxilación para formar el producto acetona disustituida.

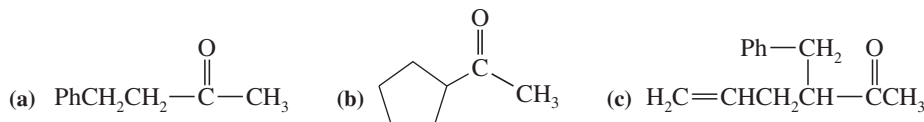


PROBLEMA 22-49

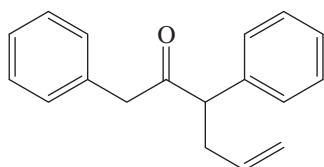
Muestre las cetonas que podrían resultar de la hidrólisis y la descarboxilación de los siguientes β -cetoésteres.

**PROBLEMA 22-50**

Muestre cómo las siguientes cetonas podrían sintetizarse usando la síntesis con el éster acetoacético.

**PROBLEMA 22-51**

(a) Aunque el siguiente compuesto es un derivado de acetona sustituida, no puede prepararse por medio de la síntesis con el éster acetoacético. Explique por qué (dos razones).



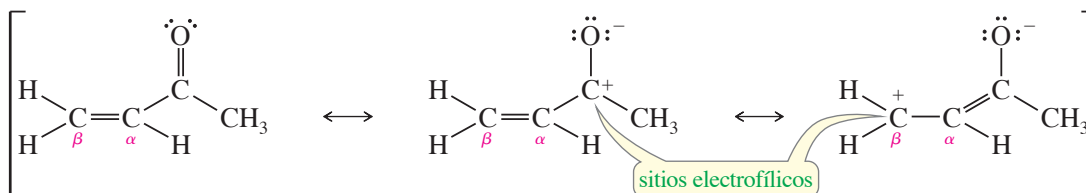
- (b) El uso del LDA para preparar iones enolato (secciones 22-B y 22-3) ha proporcionado alternativas para la síntesis con el éster acetoacético. Muestre cómo podría preparar el compuesto mostrado en el inciso (a), iniciando con la 1,3-difenilacetona.
- (c) Las reacciones de enaminas (sección 22-4) se realizan en condiciones relativamente moderadas y con frecuencia dan rendimientos excelentes de compuestos como el mostrado en el inciso (a). Muestre cómo podría usar una reacción de enamina para esta síntesis, iniciando con la 1,3-difenilacetona.

Consejo para resolver problemas

Una síntesis con el éster acetoacético se realiza a través de la alquilación del enolato, la hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar una síntesis, observe el producto y detecte qué grupos fueron adicionados a la acetona. Use estos grupos para alquilar al éster acetoacético, después hidrolíse y descarboxile.

La acetona fue producida en la Primera Guerra Mundial usando cepas de ingeniería de la bacteria *Clostridium*. Estas cepas producen una enzima llamada acetoacetato descarboxilasa que cataliza la descarboxilación del acetoacetato.

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados tienen enlaces dobles muy electrofílicos. El carbono β es electrofílico debido a que comparte la carga positiva parcial del átomo de carbono del grupo carbonilo a través de la resonancia.

22-18**Adiciones conjugadas: reacción de Michael**

Un nucleófilo puede atacar un compuesto carbonílico α,β -insaturado en el grupo carbonilo o en la posición β . Cuando el ataque ocurre en el grupo carbonilo, la protonación del oxígeno conduce a un producto de **adición 1,2** en el que el nucleófilo y el protón se adicionan a átomos adyacentes. Cuando el ataque ocurre en la posición β , el átomo de oxígeno es el cuarto átomo contando a partir del nucleófilo, y a la adición se le llama **adición 1,4**. El resultado neto de la adición 1,4 es la adición del nucleófilo y un átomo de hidrógeno a través de un enlace doble que se conjugó con un grupo carbonilo. Por esta razón, a la adición 1,4 con frecuencia se le llama **adición conjugada**.

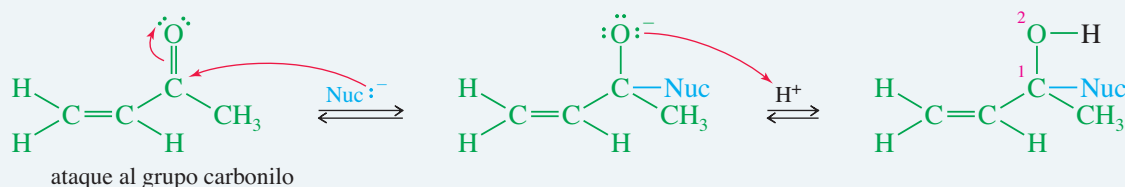
MECANISMO 22-13 Adición 1,2 y adición 1,4 (adición conjugada)

adición 1,2

La adición 1,2 es la adición nucleofílica estándar a un grupo carbonilo.

Paso 1: adición del nucleófilo al C=O.

Paso 2: protonación del alcóxido.

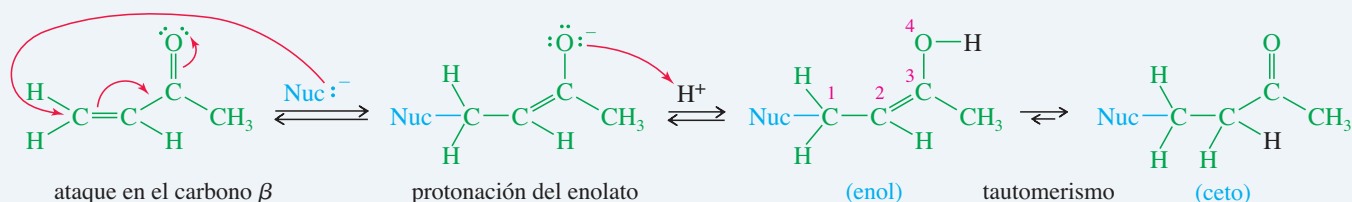


adición 1,4 (adición conjugada o adición de Michael)

En una adición 1,4 el nucleófilo se adiciona al átomo de carbono β de un sistema α,β -insaturado. Puede ocurrir una protonación en un oxígeno para formar un enol o en el carbono para producir la forma ceto.

Paso 1: adición conjugada del nucleófilo.

Paso 2: protonación del enolato.



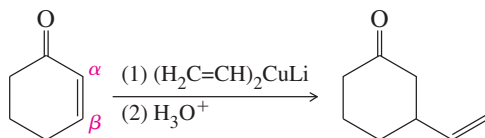
A la adición conjugada de un carbanión al enlace doble de un compuesto carbonílico α,β -insaturado (u otro enlace doble pobre en densidad electrónica) se le llama **adición de Michael**. El electrófilo (el compuesto carbonílico α,β -insaturado) acepta un par de electrones; se le llama **aceptor de Michael**. El nucleófilo atacante dona un par de electrones; se le llama **donador de Michael**. Una gran variedad de compuestos pueden servir como donadores y aceptores de Michael. En la tabla 22-2 se muestran algunos de los más comunes. Los donadores de Michael comunes son los dialquilcupratos de litio, las enaminas y los carbaniones que son estabilizados por dos grupos atractores de densidad electrónica fuertes como los grupos carbonilo, los grupos ciano o los grupos nitro. Los aceptores comunes contienen un enlace doble conjugado con un grupo carbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro.

TABLA 22-2

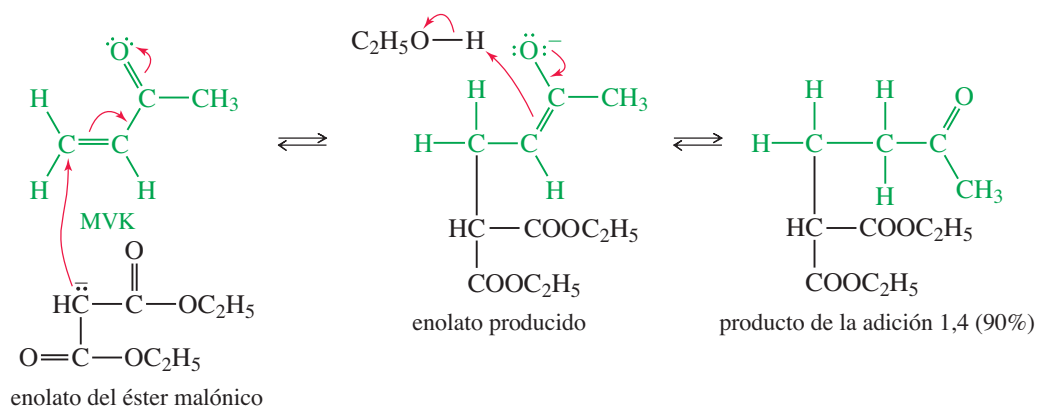
Algunos donadores y aceptores de Michael comunes

Donadores de Michael		Aceptores de Michael	
R_2CuLi	dialquilcuprato de litio	$H_2C=CH-C(=O)H$	aldehído conjugado
$\begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array} C=C \begin{array}{c} \diagup \\ \\ \diagdown \end{array}$	enamina	$H_2C=CH-C(=O)R$	cetona conjugada
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-R'$	β -dicetona	$H_2C=CH-C(=O)OR$	éster conjugado
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)OR'$	β -cetoéster	$H_2C=CH-C(=O)NH_2$	amida conjugada
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C\equiv N$	β -cetonitrilo	$H_2C=CH-C\equiv N$	nitrilo conjugado
$R-C(=O)-\ddot{C}H-NO_2$	α -nitrocetona	$H_2C=CH-NO_2$	nitroetileno

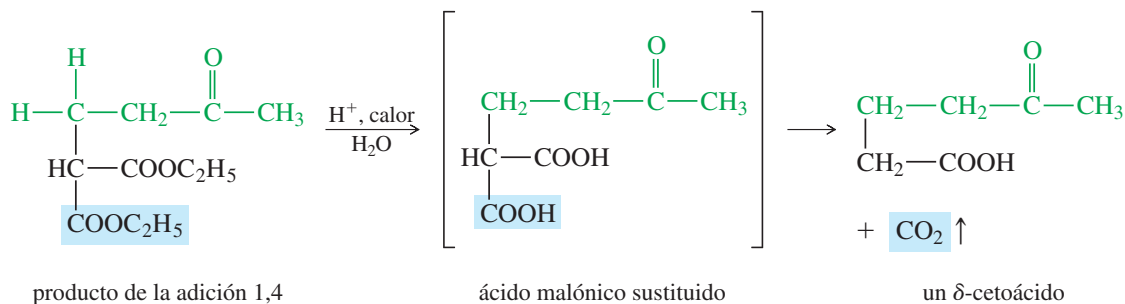
El siguiente ejemplo muestra el divinilcuprato de litio que actúa como un donador de Michael, adicionándose al enlace doble de una cetona α,β -insaturada. En esta adición conjugada, el grupo vinilo se adiciona al átomo de carbono β para formar un ion enolato. La protonación en el carbono β forma el producto.



Las adiciones de Michael son útiles en las síntesis con el éster acetoacético y en las síntesis con el éster malónico debido a que los iones enolato de estos ésteres son buenos donadores de Michael. Como ejemplo, consideremos la adición del enolato del éster malónico a la metil vinil cetona (MVK por sus siglas en inglés). El paso crucial es el ataque nucleofílico del enolato al carbono. El enolato resultante es muy básico y se protona de manera rápida.

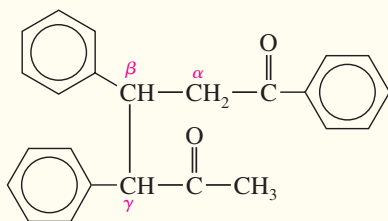


El producto de esta adición de Michael puede tratarse como cualquier otro éster malónico sustituido en la síntesis con el éster malónico. La hidrólisis y descarboxilación conducen a un δ -cetoácido. No es sencillo imaginar otras formas de sintetizar este interesante cetoácido.

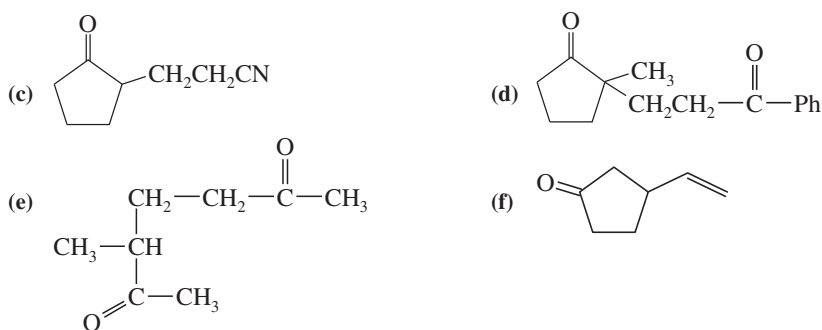


PROBLEMA RESUELTO 22-9

Muestre cómo podría sintetizarse la siguiente dicetona usando una adición de Michael.



(Continúa)



22-19

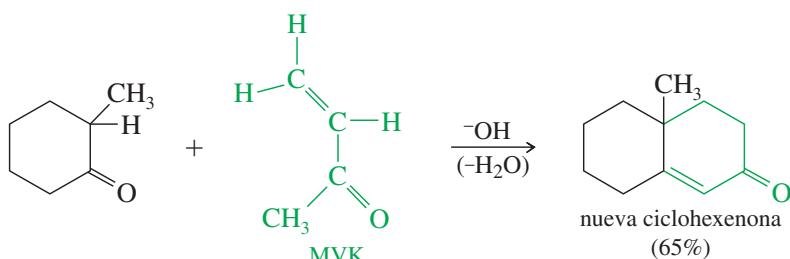
Anillación de Robinson



El químico británico Sir Robert Robinson (1886-1975) inventó la anillación de Robinson para la formación de sistemas de anillos complejos.

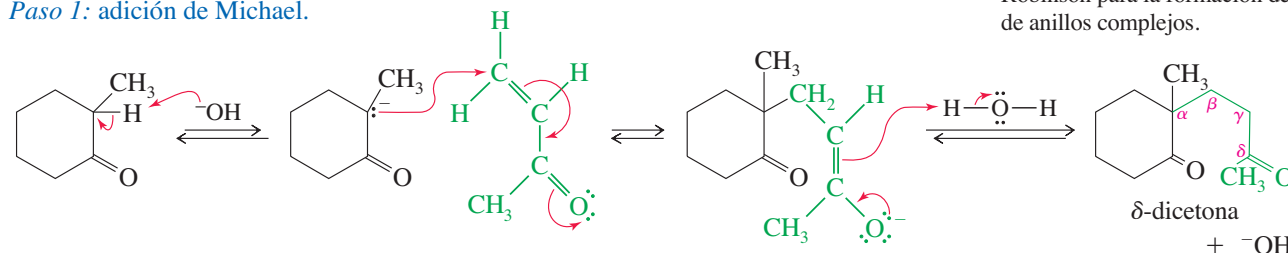
Hemos visto que la adición de Michael de un enolato de cetona (o su enamina) a una cetona α,β -insaturada forma una δ -dicetona. Si la adición conjugada se lleva a cabo en condiciones fuertemente básicas o ácidas, la δ -dicetona experimenta una condensación aldólica intramolecular espontánea, por lo general con deshidratación, para formar un anillo de seis miembros: una ciclohexenona conjugada. A esta síntesis se le llama reacción de **anillación de Robinson** (formación de anillo). Considere un ejemplo usando una ciclohexanona sustituida como el donador de Michael y una metil vinil cetona (MVK) como el aceptor de Michael.

Anillación de Robinson



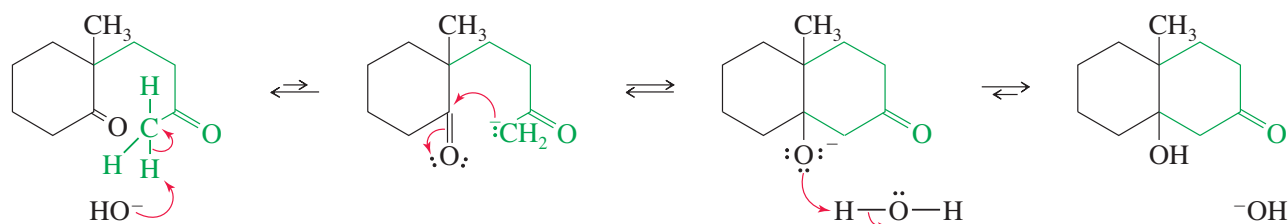
El mecanismo comienza con la adición de Michael del enolato de ciclohexanona a la MVK, formando una δ -dicetona.

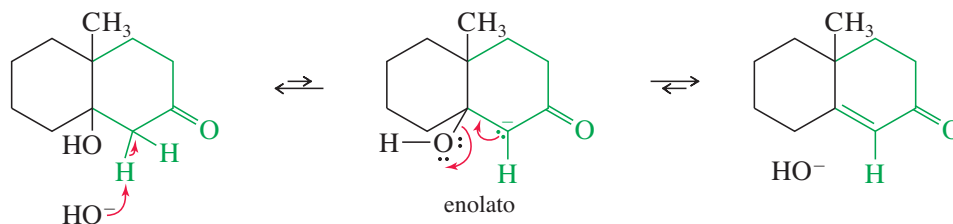
Paso 1: adición de Michael.



La δ -dicetona podría tomar parte en varias condensaciones aldólicas distintas, pero es muy adecuada para una en particular: la formación de un anillo de seis miembros. Para formar este tipo de anillo, el enolato de la metil cetona ataca al grupo carbonilo de la ciclohexanona. El producto aldólico se deshidrata para formar una ciclohexenona.

Paso 2: aldol cíclico para formar un anillo de seis miembros.

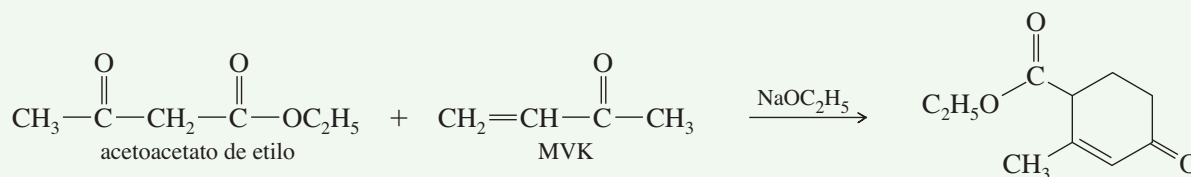


Paso 3: deshidratación del producto aldólico.

No es difícil predecir los productos de la anillación de Robinson y escribir los mecanismos si recuerda que la adición de Michael es primero, seguida por una condensación aldólica intramolecular con deshidratación para formar una ciclohexenona.

ESTRATEGIA PARA LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS**CÓMO PROPONER MECANISMOS DE REACCIÓN**

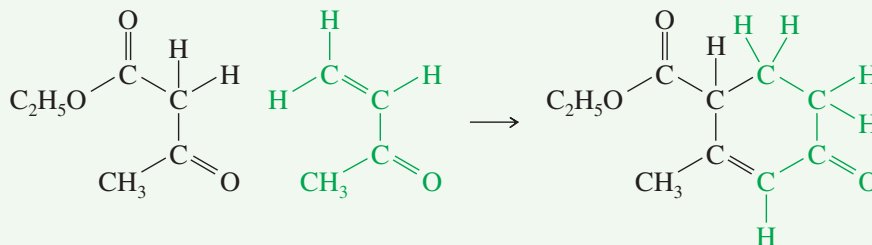
Este ejemplo de resolución de problemas describe una complicada reacción catalizada por base, usando el sistema para los mecanismos propuestos resumido en el apéndice 4. El problema es proponer un mecanismo para la reacción catalizada por base del acetoacetato de etilo con metil vinil cetona.



Primero, se debe determinar el tipo de mecanismo. El uso de un catalizador básico sugiere que la reacción involucra nucleófilos fuertes como intermediarios. Esperamos observar intermediarios aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos fuertes o ácidos fuertes, y no carbocationes o radicales libres.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decida qué átomos de carbono en los productos son probablemente derivados de qué átomos de carbono de los reactivos.

El grupo éster en el producto debe derivarse del acetoacetato de etilo. El carbono β del éster (ahora parte del enlace doble $C=C$) debe derivarse de la cetona del acetoacetato de etilo. En la estructura de la MVK pueden observarse los cuatro carbonos restantes.



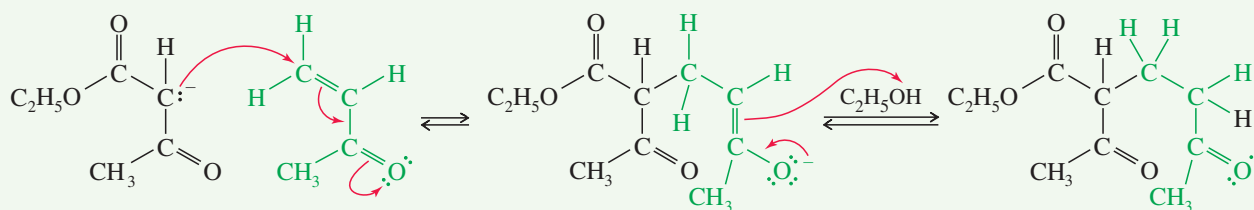
2. Considere si uno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no es así, considere cómo podrían convertirse los reactivos a un nucleófilo fuerte por medio de la desprotonación de un sitio ácido, o por medio de un ataque en el sitio electrofílico.

Ningún reactivo es lo suficientemente fuerte para atacar al otro. El acetoacetato de etilo es más ácido que el etanol, por lo que el ion etóxido elimina rápidamente un protón para formar el ion enolato.



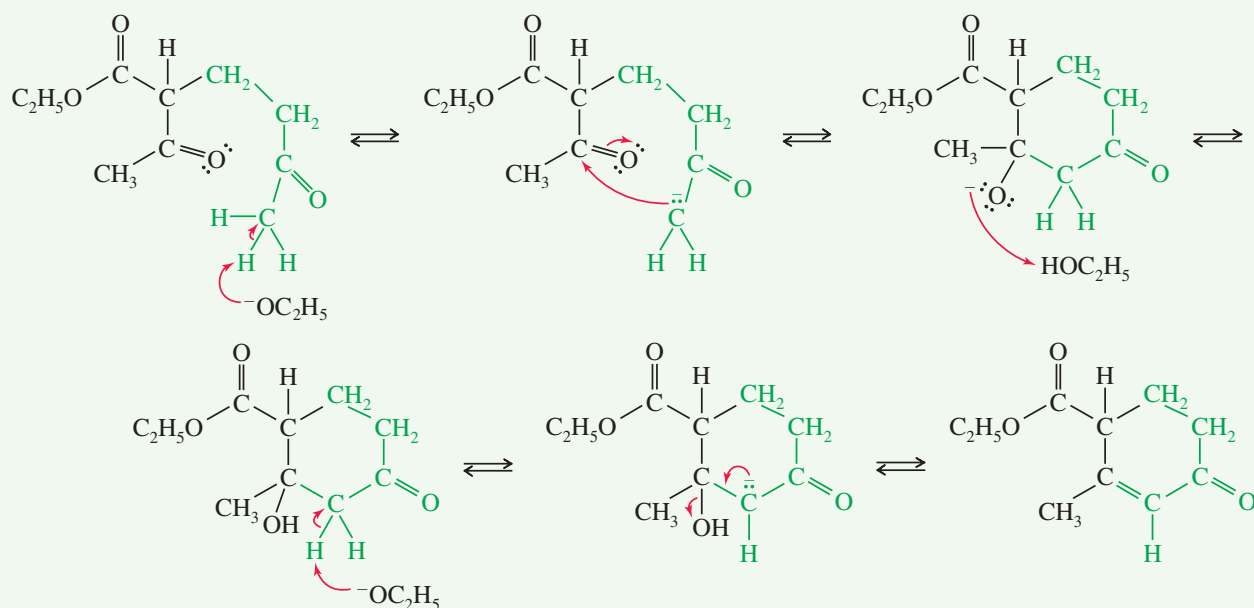
3. Considere cómo un sitio electrofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque con el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.

El enolato del éster acetoacético podría atacar cualquier enlace doble electrofílico (adición de Michael) o el grupo carbonilo de la MVK. Una adición de Michael forma uno de los enlaces necesarios en el producto.



4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico al producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

El grupo carbonilo de la cetona del acetoacetato de etilo debe convertirse a un enlace doble $C=C$ en la posición α,β de la otra cetona. Esta conversión corresponde a una condensación aldólica con deshidratación. Observe que el protón que debemos eliminar no es el protón más ácido, pero su eliminación forma el enolato que es necesario para formar el producto observado.



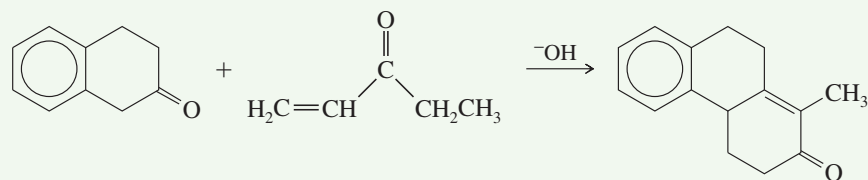
5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

El mecanismo completo se obtiene combinando las ecuaciones anteriores. Sugerimos escribir el mecanismo como un repaso de los pasos. Observe que sería tan sencillo dibujar mecanismos que conduzcan a los otros productos, pero ése no es el objetivo de un problema de mecanismo. Esta pregunta requiere un mecanismo para explicar sólo este producto, aun cuando es probable que también se formen los demás productos, y quizá en rendimientos mayores.

Como práctica adicional para proponer mecanismos para condensaciones de múltiples pasos, resuelva los problemas 22-57 y 22-58 usando el método mostrado.

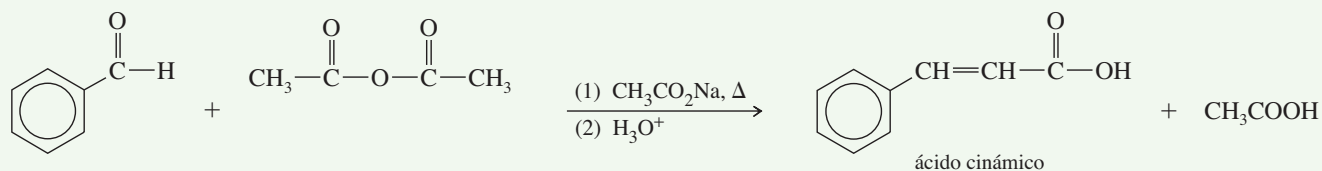
PROBLEMA 22-57

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción.



PROBLEMA 22-58

A la reacción catalizada por base de un aldehído (que no posee hidrógenos α) con un anhídrido se le llama *condensación de Perkin*. Proponga un mecanismo para el siguiente ejemplo de la condensación de Perkin. (El acetato de sodio sirve como la base).

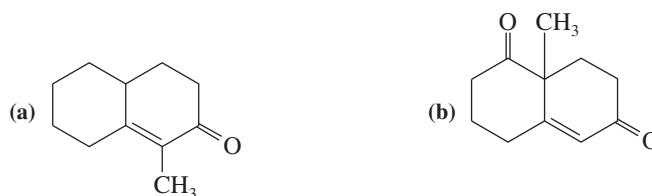
**Consejo**

para resolver
problemas

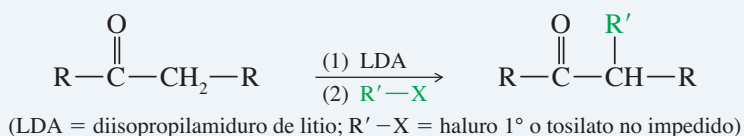
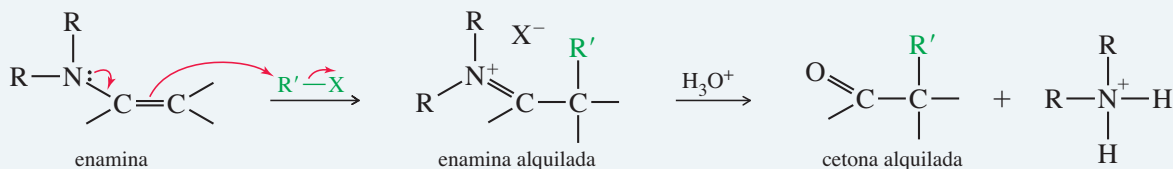
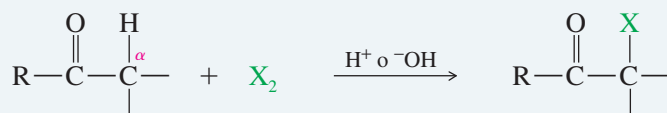
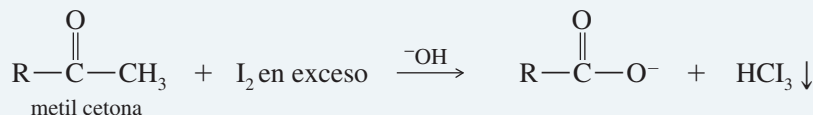
Por lo general puede identificar un producto de la anilación de Robinson debido a que tiene un nuevo anillo de ciclohexenona. El mecanismo no es difícil si recuerda “Michael va primero”, seguido por un aldol con deshidratación.

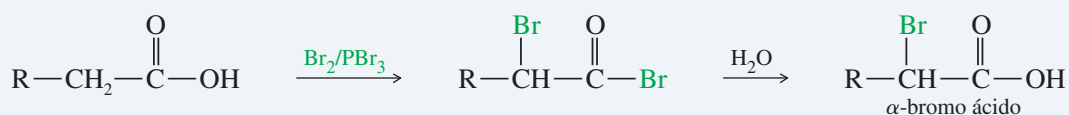
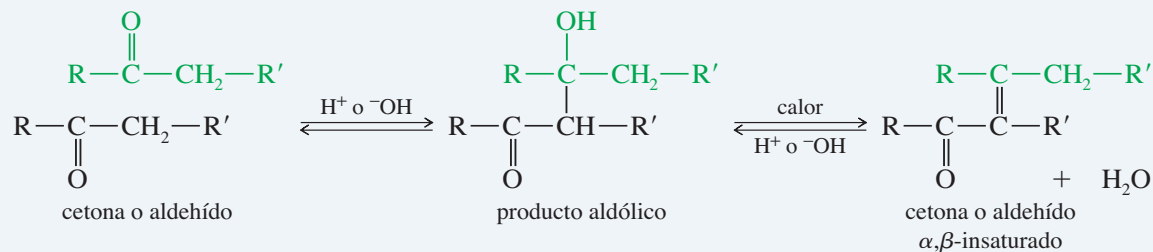
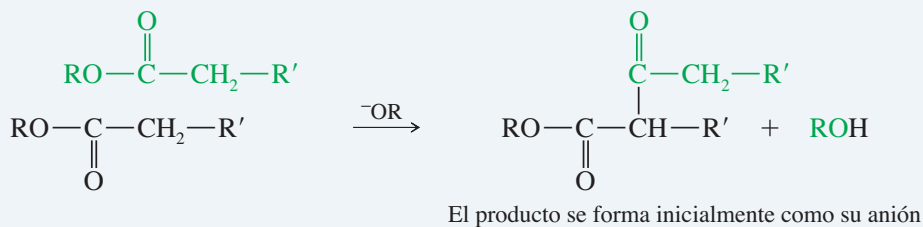
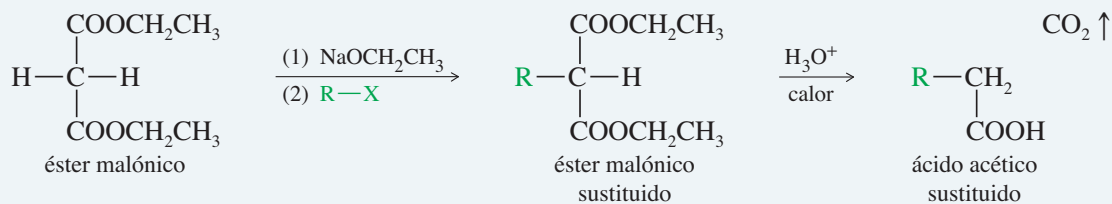
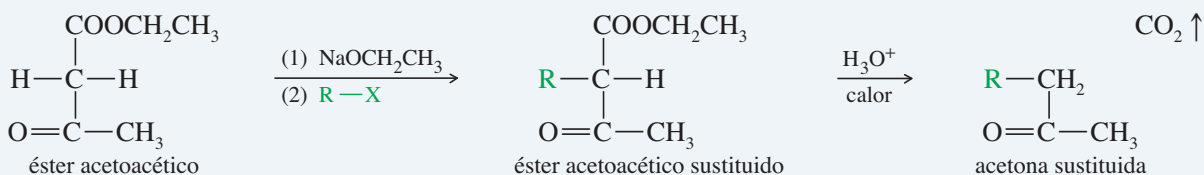
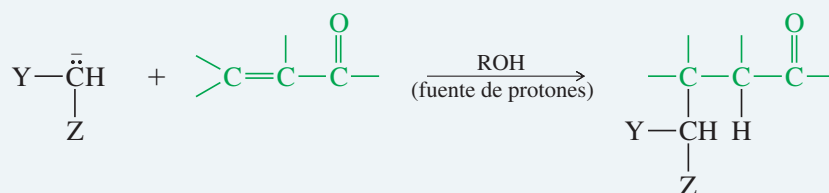
PROBLEMA 22-59

Muestre cómo usaría la anilación de Robinson para sintetizar los siguientes compuestos. Trabaje a la inversa, y recuerde que la ciclohexenona es el nuevo anillo y que el enlace doble de la ciclohexenona se forma por medio del aldol con deshidratación. Separe el enlace doble, después observe qué estructuras deben tener el donador y el aceptor de Michael.

**RESUMEN****Adiciones y condensaciones de enolatos**

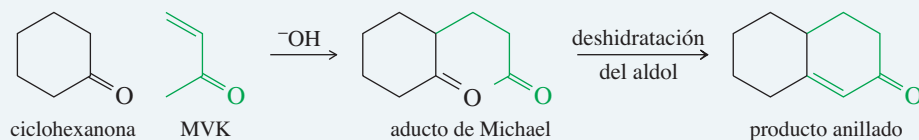
Un resumen completo de las adiciones y condensaciones sería largo y complicado. Este resumen cubre las principales clases de condensación y reacciones relacionadas.

1. Alquilación de enolatos de litio (sección 22-3)**2. Alquilación de enaminas (reacción de Stork) (sección 22-4)****3. Halogenación en α (sección 22-5)****a. Reacción del yodoform (o haloform) (sección 22-5B)**

b. *Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)* (sección 22-6)4. *Condensación aldólica y deshidratación posterior* (secciones 22-7 a 22-11)5. *Condensación de Claisen de ésteres* (secciones 22-12 a 22-14)
(Las ciclaciones son la condensación de Dieckmann)6. *Síntesis con el éster malónico* (sección 22-16)7. *Síntesis con el éster acetoacético* (sección 22-17)8. *Adición de Michael (adición conjugada)* (secciones 22-18 y 22-19)

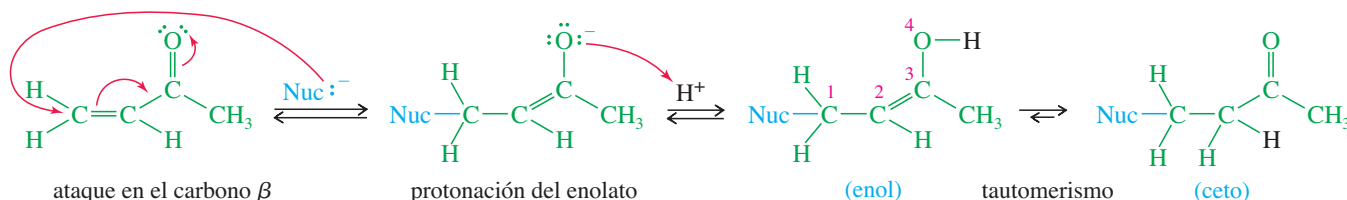
(Y y Z son los grupos carbonilo u otros grupos atractores de densidad electrónica).

(Continúa)

Ejemplo: anillación de Robinson

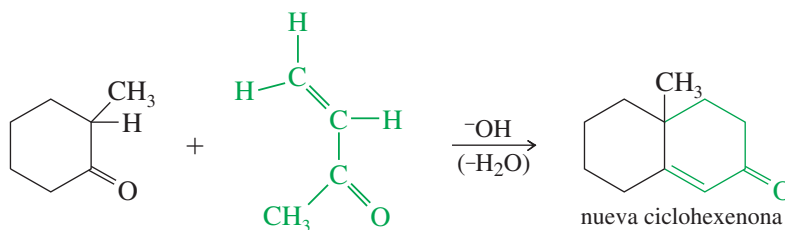
22 Glosario

adición conjugada (adición 1,4) Adición de un nucleófilo a la posición β de un enlace doble conjugado, como el de una cetona o un éster α,β -insaturados. (p. 1081)



adición de Michael Una Adición 1,4 (adición conjugada) de un carbanión estabilizado por resonancia (**donador de Michael**) a un enlace doble conjugado como una cetona o un éster α,β -insaturado (**aceptor de Michael**). (p. 1082)

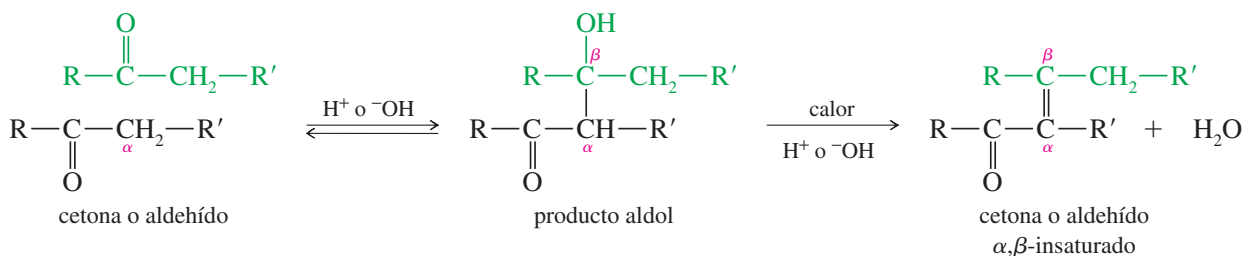
anillación de Robinson Formación de un anillo de ciclohexenona por medio de la condensación de la metil vinil cetona (MVK) o un derivado de MVK sustituido con una cetona. La anillación de Robinson procede por medio de una adición de Michael a la MVK, seguido por una condensación aldólica con deshidratación. (p. 1085)

Anillación de Robinson

átomo de carbono alfa (α) Átomo de carbono siguiente a un grupo carbonilo. A los átomos de hidrógeno en el carbono α se les llaman **hidrógenos α** o **protones α** . (p. 1043)

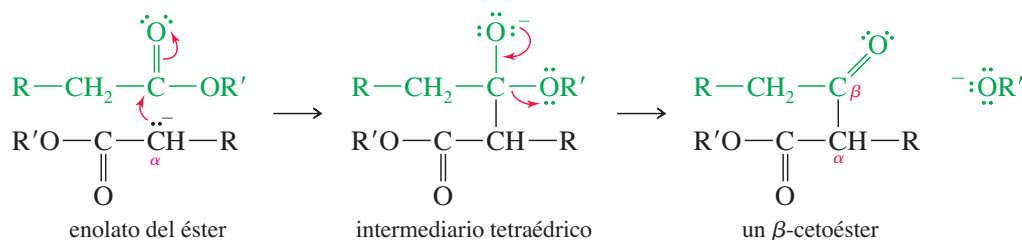
condensación Reacción que enlaza dos o más moléculas, con frecuencia con la pérdida de una molécula pequeña como el agua o un alcohol. (p. 1043)

condensación aldólica Conversión catalizada por ácido o base de dos moléculas de cetona o aldehído para obtener una β -hidroxicetona o aldehído (llamado **aldol**). Las condensaciones aldólicas con frecuencia se llevan a cabo con una deshidratación subsecuente para formar cetonas o aldehídos α,β -insaturados. (p. 1057)



condensación aldólica cruzada: condensación aldólica entre dos cetonas o aldehídos distintos. (p. 1062)

condensación de Claisen Conversión catalizada por base de dos moléculas de éster para obtener un β -cetoéster. (p. 1067)



condensación de Claisen cruzada: condensación de Claisen entre dos ésteres distintos o entre una cetona y un éster. (p. 1071)

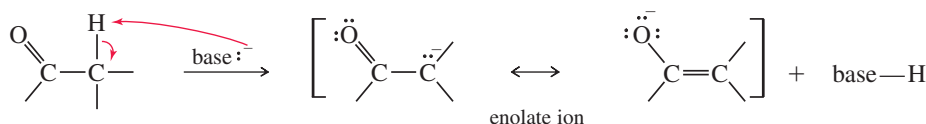
condensación de Dieckmann (ciclación de Dieckmann) Condensación de Claisen que forma un anillo (p. 1070)

enamina Una **amina vinílica**, por lo regular generada por medio de la reacción catalizada por un ácido de una amina secundaria con una cetona o un aldehído. (p. 1049)

enol Un alcohol vinílico. Los enoles sencillos por lo regular se tautomerizan a sus formas **ceto**. (p. 1040)

hidrógeno enolizable (hidrógeno α) Átomo de hidrógeno en un carbono adyacente a un grupo carbonilo. Tal hidrógeno puede perderse o volverse a ganar a través del tautomerismo ceto-enólico, perdiendo su estereoquímica en el proceso. (p. 1045)

ion enolato Anión estabilizado por resonancia formado por la desprotonación del átomo de carbono siguiente a un grupo carbonilo. (p. 1044)



reacción de haloformo Conversión de una metil cetona a un ion carboxilato y un haloformo (CHX_3) por medio de tratamiento con un halógeno y una base. La **reacción de yodoformo** usa yodo para formar un precipitado de yodoformo sólido. (p. 1053)

reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ) Reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y PBr_3 para formar un bromuro de α -bromoácido, con frecuencia hidrolizado a un α -bromoácido. (p. 1057)

reacción de Stork Alquilación o acilación de una cetona o un aldehído usando su derivado enamina como el nucleófilo. La hidrólisis ácida regenera la cetona o el aldehído alquilado o acilado. (p. 1051)

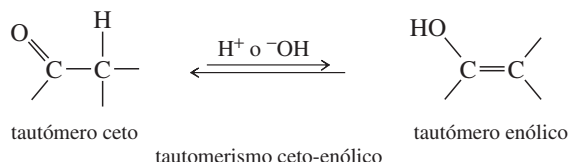
síntesis con el éster acetoacético Alquilación o acilación del éster acetoacético (acetoacetato de etilo), seguida por la hidrólisis y la descarboxilación, para formar derivados de acetona sustituidos. (p. 1079)

síntesis con el éster malónico Alquilación o acilación con el éster malónico (malonato dietílico), seguida por la hidrólisis y la descarboxilación, para formar ácidos acéticos sustituidos. (p. 1076)

sustitución en alfa (α) Reemplazo de un átomo de hidrógeno en el átomo de carbono α por algún otro grupo. (p. 1043)

tautomerismo Isomería que involucra la migración de un protón y el movimiento correspondiente de un enlace doble. Un ejemplo es el **tautomerismo ceto-enólico** de una cetona o un aldehído con su forma enólica. (p. 1045)

tautómeros: isómeros relacionados por un tautomerismo.



Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 22

Éste es un capítulo difícil debido a que las condensaciones toman una amplia variedad de formas. Debe *comprender* las reacciones y sus mecanismos para que pueda generalizar y predecir las reacciones relacionadas. Resuelva suficientes problemas para obtener una idea de las reacciones estándar (aldólica,

de Claisen, de Michael) y se sienta confiado en la resolución de nuevas variaciones de los mecanismos estándar. Asegúrese de sentirse cómodo con las condensaciones que forman nuevos anillos.

1. Mostrar cómo los enoles y los iones enolato actúan como nucleófilos. Dar mecanismos para los tautomerismos ceto-enólicos catalizados por ácido o catalizados por base.
2. Mostrar cómo se usa de manera sintética la alquilación y la acilación de enaminas y enolatos de litio. Dar mecanismos para estas reacciones.
3. Dar mecanismos para la halogenación en alfa catalizada por ácido o promovida por base de cetonas y la halogenación catalizada por ácido de ácidos (reacción de HVZ). Explicar por qué la halogenación múltiple es común en la catálisis básica, y dar un mecanismo para la reacción del haloformo.
4. Predecir los productos de las reacciones aldólicas y aldólicas cruzadas antes y después de la deshidratación de los productos aldólicos. Dar mecanismos para las reacciones catalizada por ácido y base. (Las aldólicas son reversibles, por lo que asegúrese de poder escribir también estos mecanismos de *manera inversa*.) Mostrar cómo se usan los aldoles para formar compuestos de β -hidroxycarbonílicos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados.
5. Predecir los productos de las condensaciones de Claisen y de Claisen cruzadas, y proponer mecanismos. Mostrar cómo una condensación de Claisen construye el esqueleto de carbono de un compuesto objetivo.
6. Mostrar cómo se usan la síntesis con el éster malónico y la síntesis con el éster acetoacético para preparar ácidos acéticos sustituidos y acetonas sustituidas. Dar mecanismos para estas reacciones.
7. Predecir los productos de las adiciones de Michael y mostrar cómo usar estas reacciones en las síntesis. Mostrar el mecanismo general de la anillación de Robinson y usarlo para formar sistemas de anillo de ciclohexenona.

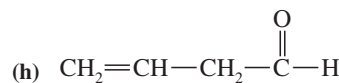
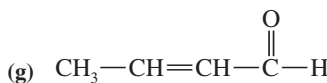
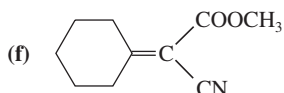
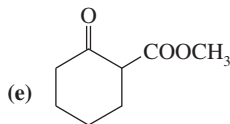
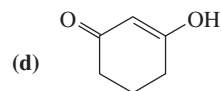
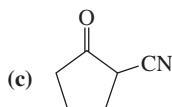
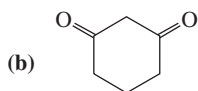
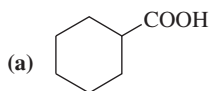
Problemas de estudio

22-60 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| (a) tautomerismo ceto-enólico | (b) hidrógeno enolizable | (c) ion enolato |
| (d) reacción del haloformo | (e) reacción de HVZ | (f) enamina |
| (g) adición conjugada | (h) sustitución en alfa | (i) condensación aldólica |
| (j) condensación aldólica cruzada | (k) condensación de Claisen | (l) Condensación de Claisen cruzada |
| (m) condensación de Dieckmann | (n) condensación | (o) síntesis con el éster malónico |
| (p) síntesis con el éster acetoacético | (q) adición de Michael | (r) anillación de Robinson |

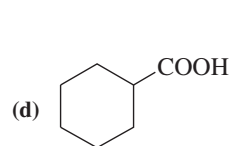
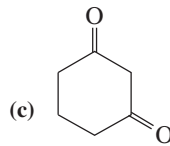
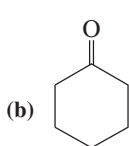
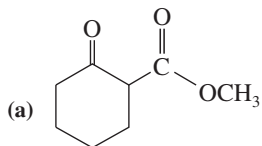
22-61 Para cada molécula mostrada a continuación,

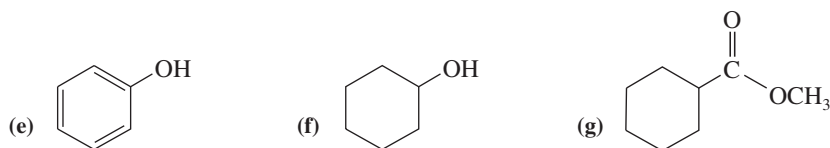
- (1) indique los hidrógenos más ácidos.
- (2) dibuje las estructuras de resonancia más importantes del anión que resulta de la eliminación del hidrógeno más ácido.



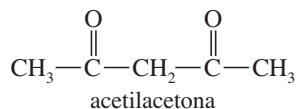
22-62 (1) Clasifique los siguientes compuestos en orden creciente de acidez.

- (2) Indique cuáles compuestos serían desprotonados más del 99 por ciento por una disolución de etóxido de sodio en etanol.

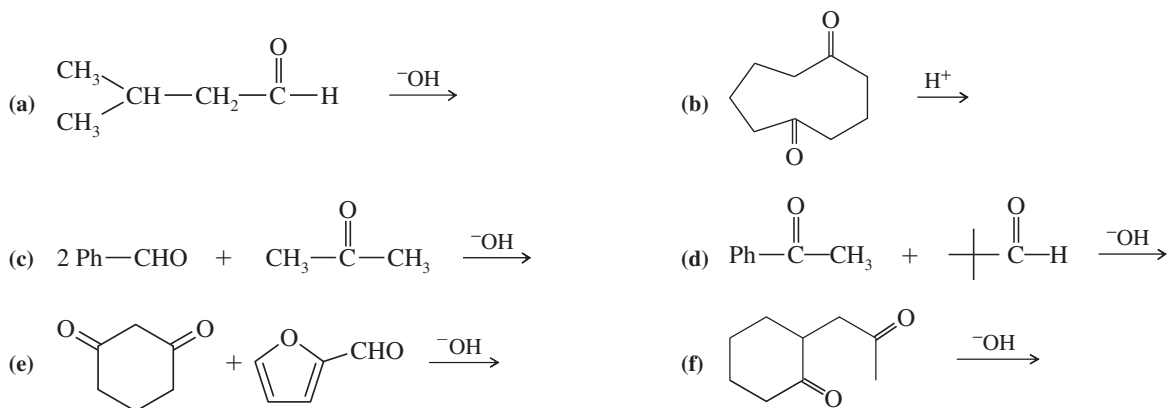




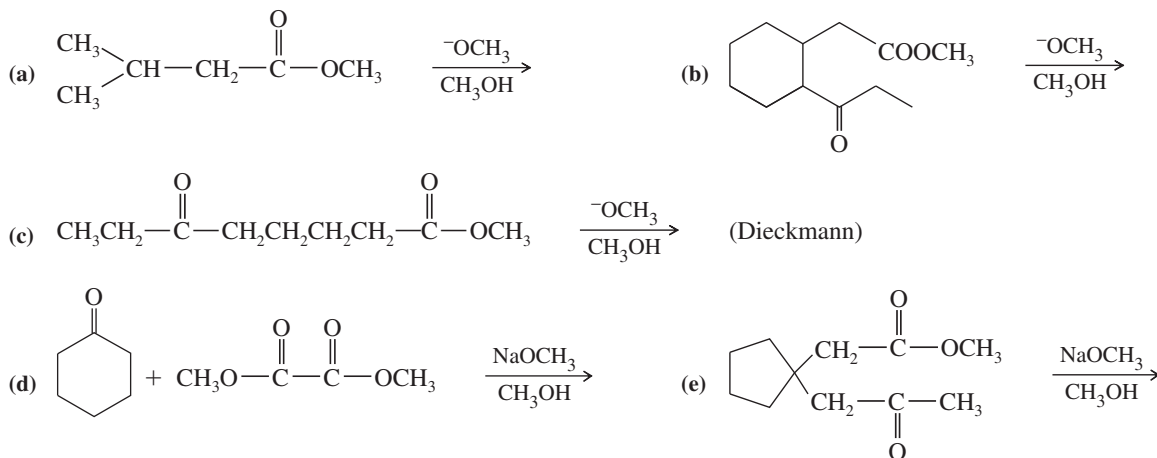
22-63 La pentano-2,4-diona (acetilacetona) existe como una mezcla tautomérica de las formas 8 por ciento ceto y 92 por ciento enólica. Dibuje el tautómero enólico más estable y explique su estabilidad inusual.



22-64 Prediga los productos de las siguientes condensaciones aldólicas. Muestre los productos antes y después de la deshidratación.

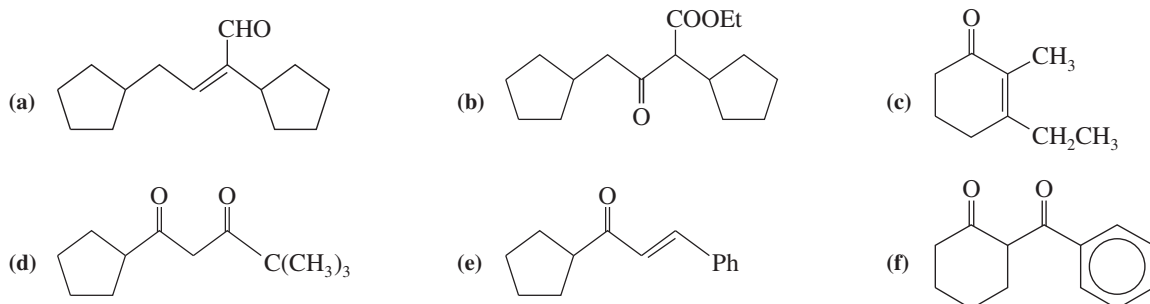


22-65 Prediga los productos de las siguientes condensaciones de Claisen.

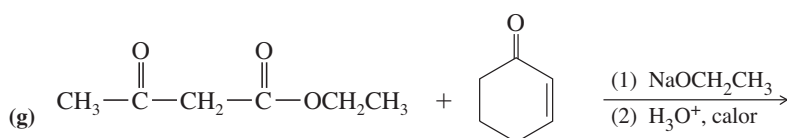
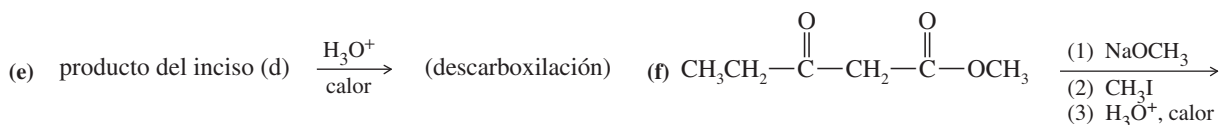
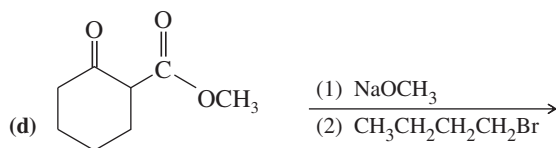
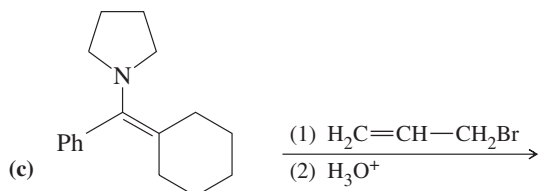
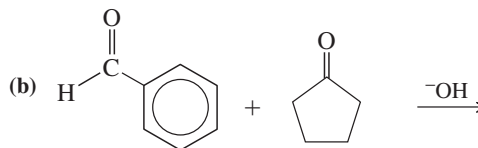
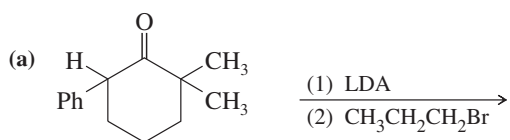


22-66 Proponga mecanismos para las reacciones mostradas en los incisos (a) y (b) del problema 22-64, y los incisos (a) y (b) del problema 22-65.

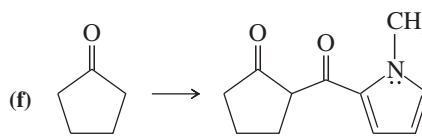
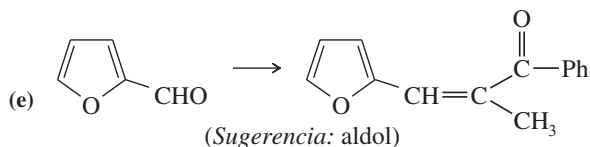
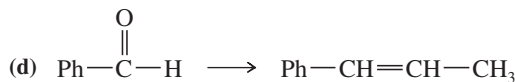
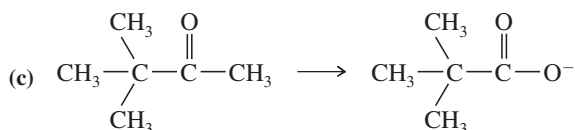
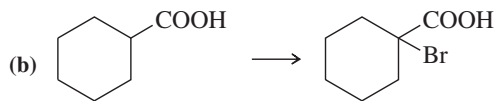
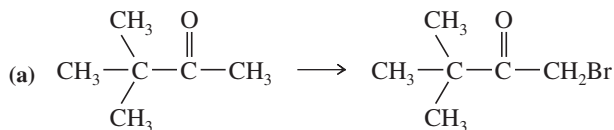
22-67 Muestre cómo usaría una condensación aldólica, de Claisen o de otro tipo para preparar cada compuesto.



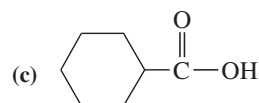
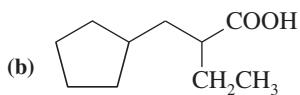
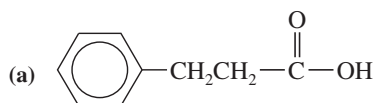
22-68 Prediga los productos de las siguientes reacciones.



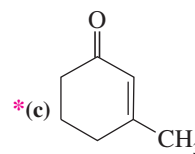
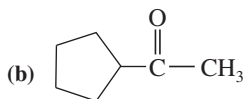
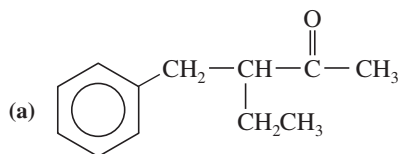
22-69 Muestre cómo lograría las siguientes conversiones con buenos rendimientos. Puede utilizar cualquier reactivo necesario.



22-70 Muestre cómo usaría la síntesis con el éster malónico para preparar los siguientes compuestos.

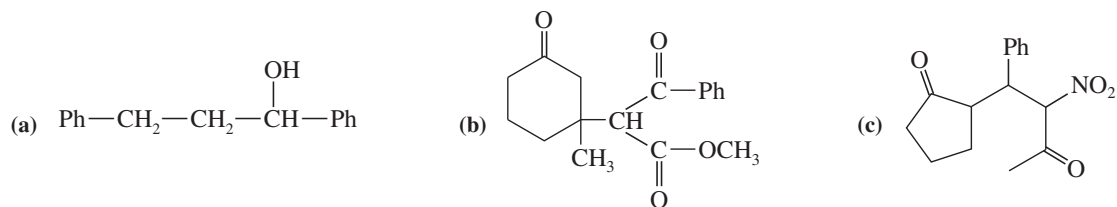


22-71 Muestre cómo usaría la síntesis con el éster acetoacético para preparar los siguientes compuestos.

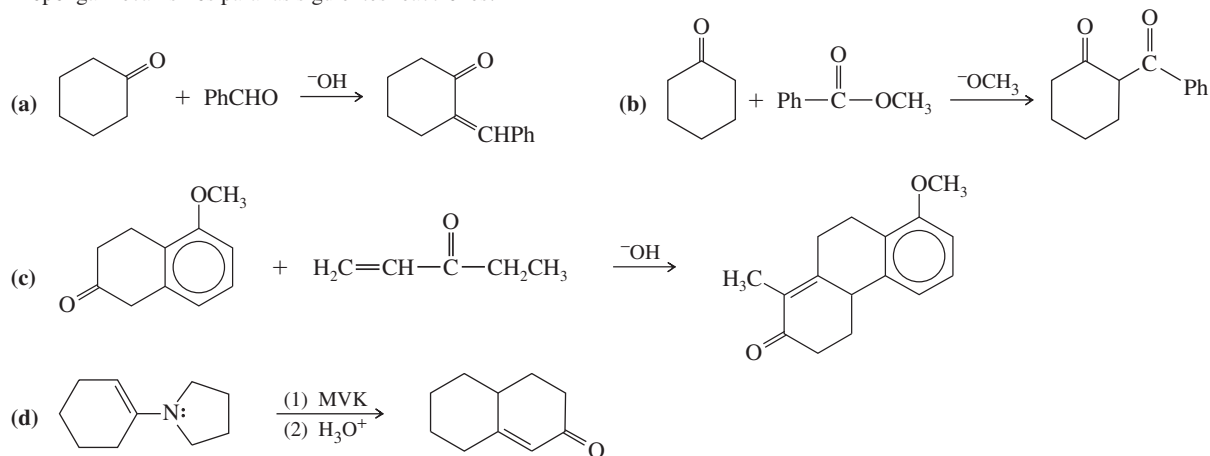


(Sugerencia: Considere usar la heptano-2,6-diona como un intermediario).

- *22-72** Los siguientes compuestos pueden sintetizarse por medio de condensaciones aldólicas, seguidas por reacciones posteriores. (En cada caso, trabaje de manera inversa de la molécula objetivo a un producto aldólico y muestre qué compuestos se necesitan para la condensación).



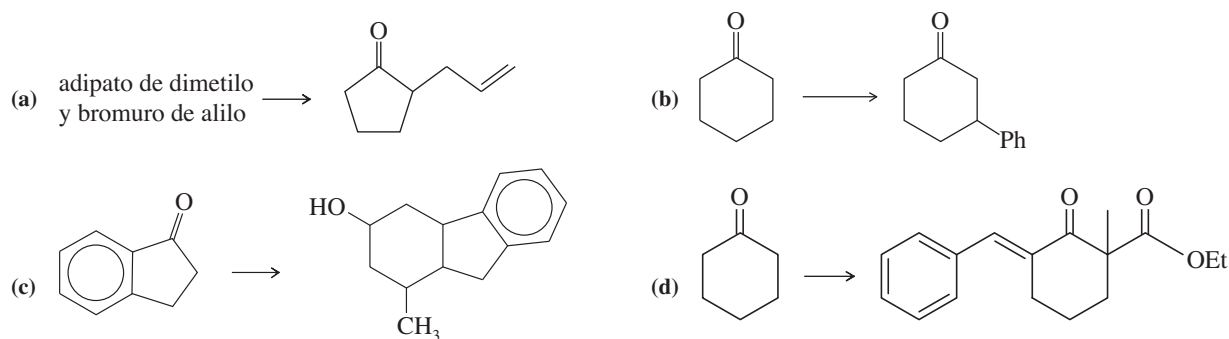
- 22-73** Proponga mecanismos para las siguientes reacciones.



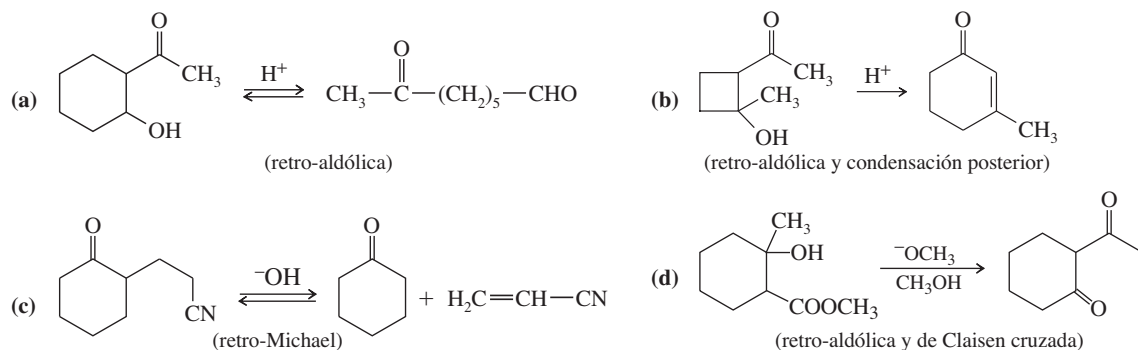
- 22-74** Escriba ecuaciones que muestren los productos esperados de las siguientes reacciones de alquilación y acilación de enaminas. Después dé los productos finales esperados después de la hidrólisis de las sales de iminio.

- (a) enamina de pirrolidina de la pentan-3-ona + cloruro de alilo
 (b) enamina de pirrolidina de la acetofenona + cloruro de butanoilo
 (c) enamina de piperidina de la ciclopentanona + yoduro de metilo
 (d) enamina de piperidina de la ciclopentanona + metil vinil cetona

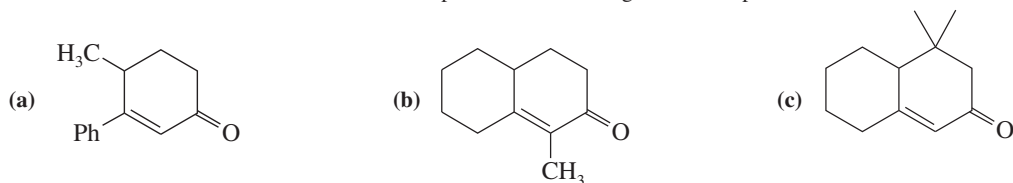
- *22-75** Muestre cómo lograría las siguientes conversiones multipasos. Puede utilizar cualquier reactivo adicional necesario.



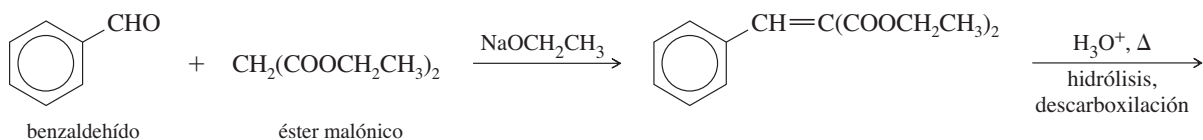
- *22-76** Muchas de las condensaciones que hemos estudiado son reversibles. Las reacciones inversas con frecuencia dan el prefijo *retro-*, del latín que significa “hacia a atrás”. Proponga mecanismos para explicar las siguientes reacciones.



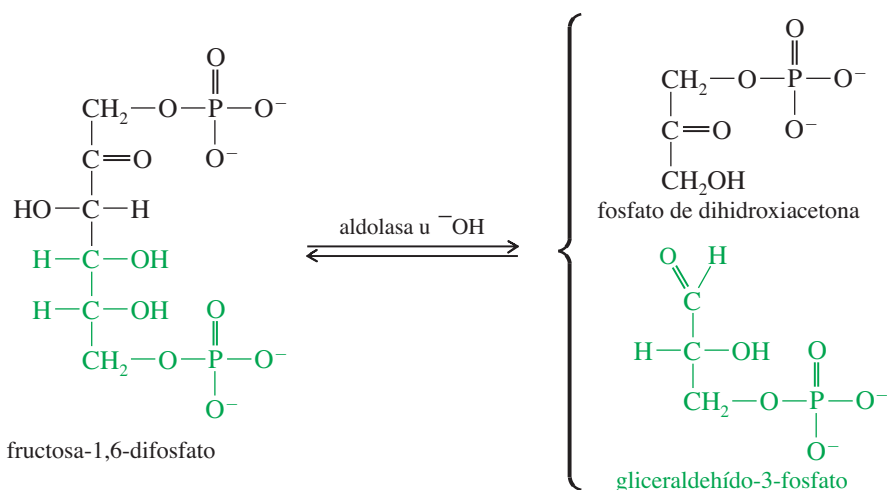
22-77 Muestre cómo usaría la anillación de Robinson para sintetizar los siguientes compuestos.



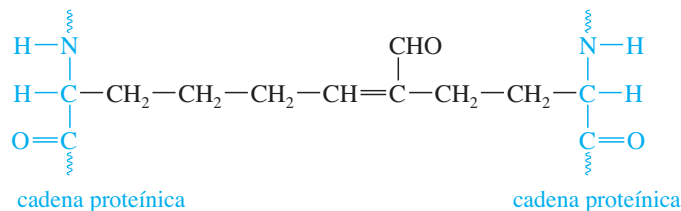
22-78 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción. Muestre la estructura del compuesto que resulta de la hidrólisis y la descarboxilación del producto.



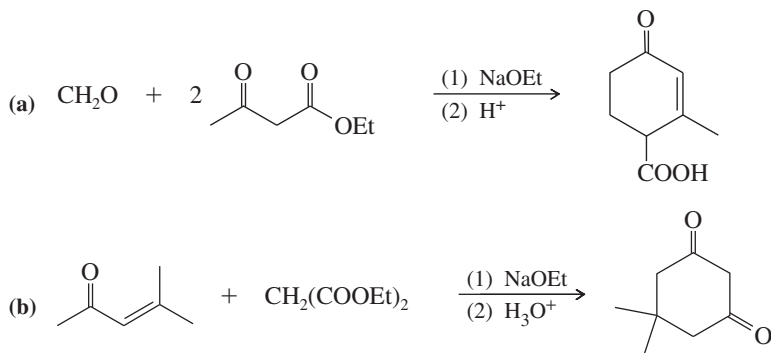
22-79 Una reacción involucrada en el metabolismo de los azúcares es la separación de la fructosa-1,6-difosfato para formar gliceraldehído-3-fosfato y fosfato de dihidroxiacetona. En los sistemas vivos, esta reacción retro-alldólica es catalizada por una enzima llamada aldolasa; sin embargo, también puede ser catalizada por una base moderada. Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por base.



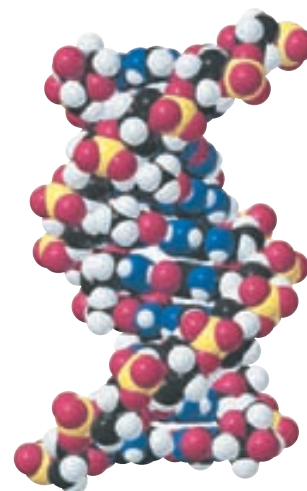
22-80 Los bioquímicos que estudian la estructura del colágeno (una proteína fibrosa en el tejido conectivo) descubrieron enlaces cruzados que contienen aldehídos α,β -insaturados entre las cadenas proteínicas. Muestre las estructuras de las cadenas laterales que reaccionan para formar estos enlaces cruzados, y proponga un mecanismo para su formación en una disolución poco ácida.



*22-81 Muestre las secuencias de reacción (no los mecanismos detallados) que expliquen estas transformaciones:



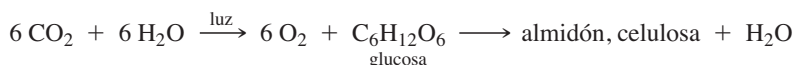
23

CARBOHIDRATOS
Y ÁCIDOS
NUCLEICOS

23-1

Introducción

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. Casi todas las plantas y animales sintetizan y metabolizan carbohidratos, usándolos para almacenar energía y suministrarla a sus células. Las plantas sintetizan carbohidratos a través de la fotosíntesis, una serie compleja de reacciones que emplean la luz solar como la fuente de energía para convertir dióxido de carbono y agua en glucosa y oxígeno. Muchas moléculas de glucosa pueden entrelazarse entre sí para formar ya sea *almidón* para almacenamiento de energía o *celulosa* como material de soporte de la planta.



La mayoría de los organismos vivos oxidan la glucosa a dióxido de carbono y agua para proveer la energía necesaria a sus células. Las plantas pueden recuperar las unidades de glucosa del almidón cuando lo necesitan. De hecho, el almidón es la unidad de almacenamiento de la energía solar de las plantas para su uso posterior. Los animales también pueden almacenar energía en forma de glucosa uniendo muchas moléculas entre sí para formar *glucógeno*, otra forma del almidón. La *celulosa* forma las paredes celulares de las plantas y forma su marco estructural. La celulosa es el componente principal de la *madera*, un material duro pero flexible que soporta el gran peso del roble, y permite que el sauce se doble con el viento.

Casi todos los aspectos de la vida humana involucran a los carbohidratos de una forma u otra. Como otros animales, usamos el contenido energético de los carbohidratos en nuestros alimentos para producir y almacenar energía en nuestras células. La ropa está hecha de algodón y lino, dos formas de celulosa. Otras telas se fabrican manipulando celulosa para convertirla en las fibras semisintéticas *rayón* y *acetato de celulosa*. En la forma de madera, usamos la celulosa para construir nuestros hogares y como combustible para calentarlos. Incluso esta página está hecha de fibras de celulosa.

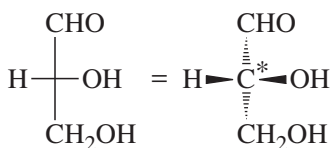
La química de los carbohidratos es una de las áreas más interesantes de la química orgánica. Muchos químicos son empleados por compañías que usan carbohidratos para preparar alimentos, materiales de construcción y otros productos de consumo. Todos los biólogos deben comprender los carbohidratos, los cuales desempeñan funciones esenciales en los reinos vegetal y animal. A primera vista, las estructuras y las reacciones de los carbohidratos pueden parecer complicadas. Sin embargo, aprenderemos en qué consisten y cómo predecir estas estructuras y reacciones, y con esto podremos estudiar los carbohidratos de una manera tan fácil como estudiamos los compuestos orgánicos más sencillos.

23-2

Clasificación de los carbohidratos

Consejo para resolver problemas

La proyección de Fischer representa cada átomo de carbono asimétrico por medio de una cruz, con los enlaces horizontales proyectándose como hacia el espectador y los enlaces verticales proyectándose alejándose de él. La cadena de carbonos está ordenada a lo largo de los enlaces verticales, con el extremo más oxidado (o carbono #1 en la nomenclatura de la IUPAC) en la parte superior.



Para más de un átomo de carbono asimétrico, la proyección de Fischer representa una conformación totalmente eclipsada. Ésta no es la conformación más estable, pero por lo general es la conformación más simétrica, la cual es la más útil para la comparación de la estereoquímica.

El término **carbohidrato** surgió debido a que la mayoría de los **azúcares** tienen fórmulas moleculares $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$, lo que sugiere que los átomos de carbono se combinan de alguna manera con el agua. De hecho, la fórmula empírica de los azúcares más sencillos es $\text{C}(\text{H}_2\text{O})$. Los químicos nombraron a estos compuestos “hidratos de carbono” o “carbohidratos” debido a estas fórmulas moleculares. Nuestra definición moderna de los carbohidratos incluye los polihidroxialdehídos, las polihidroxicetonas y los compuestos que se hidrolizan con facilidad a ellos.

Los **monosacáridos**, o *azúcares sencillos*, son carbohidratos que no pueden hidrolizarse a compuestos más sencillos. La figura 23-1 muestra las proyecciones de Fischer de los monosacáridos *glucosa* y *fructuosa*. La glucosa es un polihidroxialdehído y la fructosa es una polihidroxicetona. A los polihidroxialdehídos se les llaman **aldosas** (*ald-* es por aldehído y *-osa* es el sufijo para un azúcar) y a las polihidroxicetonas se les llaman **cetosas** (*cet-* por cetona y *-osa* por el azúcar).

Hemos usado las proyecciones de Fischer para dibujar las estructuras de la glucosa y la fructosa debido a que las proyecciones de Fischer muestran de manera conveniente la estereoquímica en todos los átomos de carbono asimétricos. La proyección de Fischer fue desarrollada originalmente por Emil Fischer, un químico de carbohidratos que recibió el premio Nobel por su comprobación de la estructura de la glucosa. Fischer desarrolló esta notación abreviada para dibujar y comparar las estructuras de los azúcares de manera rápida y sencilla. Usaremos las proyecciones de Fischer de manera extensiva en nuestro trabajo con los carbohidratos, por lo que quizá desee repasarlas (sección 5-10) y hacer modelos de las estructuras en la figura 23-1 para estudiar la estereoquímica implicada por estas estructuras. En las aldosas, el carbono del aldehído es el más altamente oxidado (y numerado 1 en la nomenclatura de la IUPAC), por lo que siempre está en la parte superior de la proyección de Fischer. En las cetosas, el grupo carbonilo por lo general es el segundo carbono desde la parte superior.

PROBLEMA 23-1

Dibuje las imágenes especulares de la glucosa y la fructosa. ¿Son quirales la glucosa y la fructosa?, ¿espera que sean ópticamente activas?

Un **disacárido** es un azúcar que puede hidrolizarse a dos monosacáridos. Por ejemplo, la sacarosa (“azúcar de mesa”) es un disacárido que puede hidrolizarse a una molécula de glucosa y una molécula de fructosa.

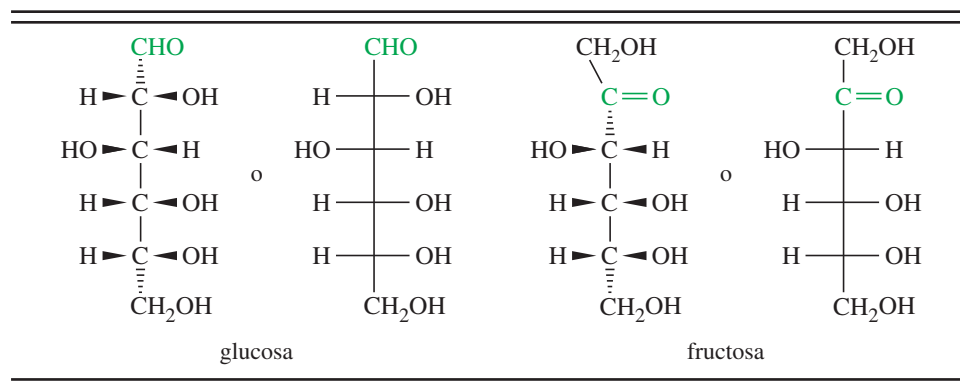


Los monosacáridos y los disacáridos son altamente solubles en agua y la mayoría tienen la característica del sabor dulce asociado con los azúcares.

Los **polisacáridos** son carbohidratos que pueden hidrolizarse a muchas unidades de monosacárido. Los polisacáridos son polímeros (*biopolímeros*) de carbohidratos que se encuentran en la naturaleza. Incluyen al almidón y a la celulosa, ambos biopolímeros de glucosa. El **almidón** es un polisacárido cuyas unidades de carbohidrato se adicionan de manera sencilla para almacenar energía o se remueven para proporcionar energía a las células. El polisacárido

FIGURA 23-1

Proyección de Fischer de los azúcares. La glucosa y la fructosa son monosacáridos. La glucosa es una aldosa (un azúcar con un grupo aldehído) y la fructosa es una cetosa (un azúcar con un grupo cetona). Las estructuras de los carbohidratos por lo común se dibujan usando proyecciones de Fischer.



celulosa es un componente estructural principal de las plantas. La hidrólisis del almidón o de la celulosa forma varias moléculas de glucosa.



Para comprender la química de estos carbohidratos más complejos, primero debemos aprender los principios de la estructura y las reacciones de los carbohidratos, usando los monosacáridos más sencillos como ejemplos. Después aplicaremos estos principios a disacáridos y polisacáridos más complejos. La química de los carbohidratos aplica la química de los alcoholes, aldehídos y cetonas a estos compuestos polifuncionales. En general, la química de las biomoléculas puede predecirse aplicando la química de las moléculas orgánicas sencillas con grupos funcionales similares.

23-3A Clasificación de los monosacáridos

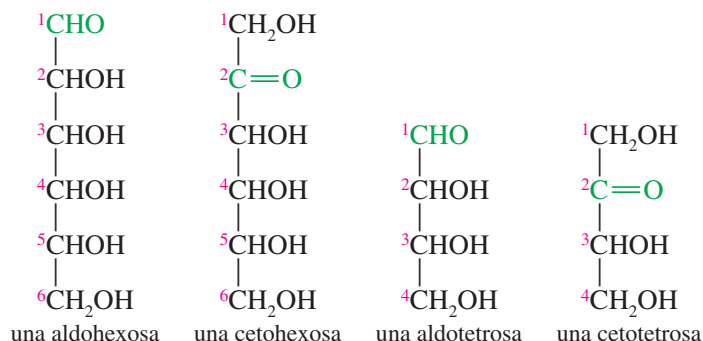
23-3

Monosacáridos

La mayoría de los azúcares tienen sus nombres comunes específicos, como glucosa, fructosa, galactosa y manosa. Estos nombres no son sistemáticos, aunque son maneras sencillas de recordar las estructuras comunes. Simplificamos el estudio de los monosacáridos agrupando entre sí las estructuras similares. Son tres los criterios que guían la clasificación de los monosacáridos:

1. Si el azúcar contiene un grupo cetona o uno aldehído.
2. El número de átomos de carbono en la cadena de carbonos.
3. La configuración estereoquímica del átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo.

Como hemos visto, a los azúcares con grupos aldehído se les llaman **aldosas** y a aquellos con grupos cetona se les llaman **cetosas**. El número de átomos de carbono en el azúcar por lo general va de tres a siete, designados por los términos *triosa* (tres carbonos), *tetrosa* (cuatro carbonos), *pentosa* (cinco carbonos), *hexosa* (seis carbonos), y *heptosa* (siete carbonos). Los términos que describen los azúcares con frecuencia reflejan estos primeros dos criterios. Por ejemplo, la glucosa tiene un aldehído y contiene seis átomos de carbono, por lo que es una aldohexosa. La fructosa también contiene seis átomos de carbono, pero es una cetona, por lo que se le llama cetoheptosa. La mayoría de las cetosas tienen la cetona en el C2, el segundo átomo de carbono de la cadena. La mayoría de los azúcares comunes que se encuentran en la naturaleza son aldohexosas y aldopentosas.



PROBLEMA 23-2

- ¿Cuántos átomos de carbono asimétricos hay en una aldotetrosa? Dibuje todos los estereoisómeros de la aldotetrosa.
- ¿Cuántos carbonos asimétricos hay en una cetotetrosa? Dibuje todos los estereoisómeros de la cetotetrosa.
- ¿Cuántos carbonos asimétricos y estereoisómeros hay para una aldohexosa?, ¿para una cetoheptosa?

PROBLEMA 23-3

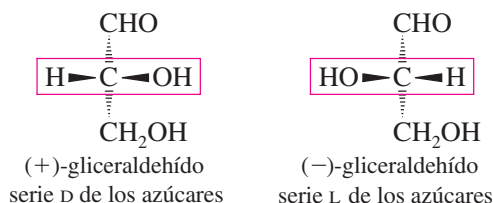
- (a) Solamente hay una cetotriosa, llamada *dihidroxiacetona*. Dibuje su estructura.
 (b) Solamente hay una aldotriosa, llamada *gliceraldehído*. Dibuje los dos enantiómeros del gliceraldehído.

23-3B Configuraciones D y L de los azúcares

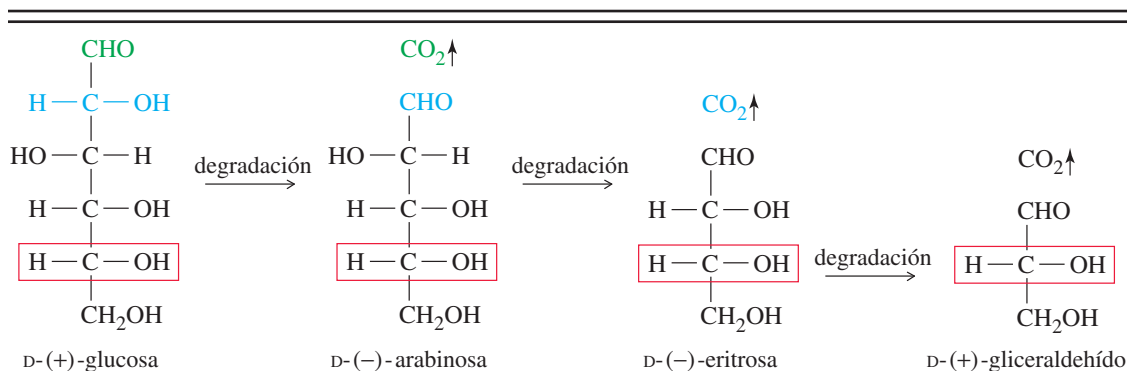
Alrededor de 1880-1900, los químicos de los carbohidratos hicieron grandes avances en la determinación de las estructuras de los azúcares naturales y sintéticos. Encontraron maneras de construir azúcares más grandes a partir de más pequeños, adicionando un átomo de carbono para convertir una tetrosa en una pentosa y una pentosa en una hexosa. También se desarrolló la conversión opuesta, eliminando un átomo de carbono a la vez (llamada *degradación*). Una degradación podría convertir una hexosa en una pentosa, una pentosa en una tetrosa y una tetrosa en una triosa. Sólo hay una aldotriosa, el gliceraldehído.

Estos químicos observaron que podían comenzar con cualquiera de los azúcares de origen natural y la degradación a gliceraldehído siempre producía el enantiómero dextrorrotatorio (+) del gliceraldehído. Por otro lado, algunos azúcares sintéticos se degradan al enantiómero levorrotatorio (−) del gliceraldehído. Los químicos de los carbohidratos comenzaron usando la *convención de Fischer-Rosanoff*, la cual usa una D para designar los azúcares que se degradan al (+)-gliceraldehído y una L para los que se degradan al (−)-gliceraldehído. Aunque estos químicos no conocían las configuraciones absolutas de ninguno de estos azúcares, las configuraciones relativas D y L fueron útiles para distinguir los azúcares D de origen natural de sus enantiómeros L no naturales.

En la actualidad se conocen las configuraciones absolutas del (+) y (−) gliceraldehído. Estas estructuras sirven como los estándares de configuración para todos los monosacáridos.

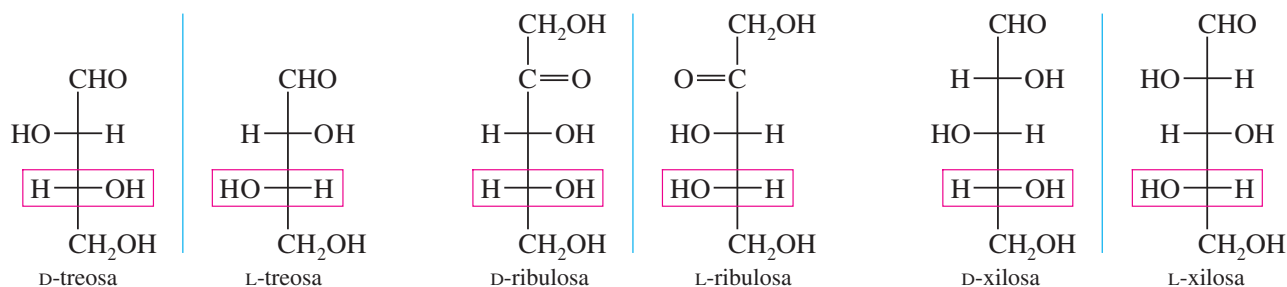


La figura 23-2 muestra que la degradación (revisada en la sección 23-14) elimina el átomo de carbono del aldehído y es el *carbono asimétrico en la parte inferior* en la proyección de Fischer (el carbono asimétrico más alejado eliminado del grupo carbonilo) que determina la identidad del enantiómero del gliceraldehído formado por las degradaciones sucesivas.

**FIGURA 23-2**

Degradación al gliceraldehído. La degradación de una aldosa elimina el átomo de carbono del aldehído para formar un azúcar más pequeño. Los azúcares de la serie D forman el (+)-gliceraldehído en la degradación a la triosa. Por tanto, el grupo OH del átomo de carbono asimétrico en la parte inferior de los azúcares D debe estar a la derecha en la proyección de Fischer.

Ahora sabemos que el enantiómero (+) del gliceraldehído tiene su grupo OH a la derecha en la proyección de Fischer, como se muestra en la figura 23-2. Por tanto, los azúcares de la **serie D** tienen el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la derecha en la proyección de Fischer. Los azúcares de la **serie L** tienen el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la izquierda. En los siguientes ejemplos, observe que la configuración D o L está determinada por el carbono asimétrico en la parte inferior, y que el enantiómero de un azúcar D siempre es un azúcar L.



Como se mencionó anteriormente, la mayoría de los azúcares de origen natural tienen la configuración D y la mayoría de los miembros de la familia D de las aldosas (hasta de seis átomos de carbono) se encuentran en la naturaleza. La figura 23-3 muestra la familia D de las aldosas. Observe que la configuración D o L no nos indica de qué manera un azúcar rota el plano de la luz polarizada. Esto debe determinarse por medio de un experimento. Algunos azúcares D tienen rotaciones (+) y otros tienen rotaciones (−).

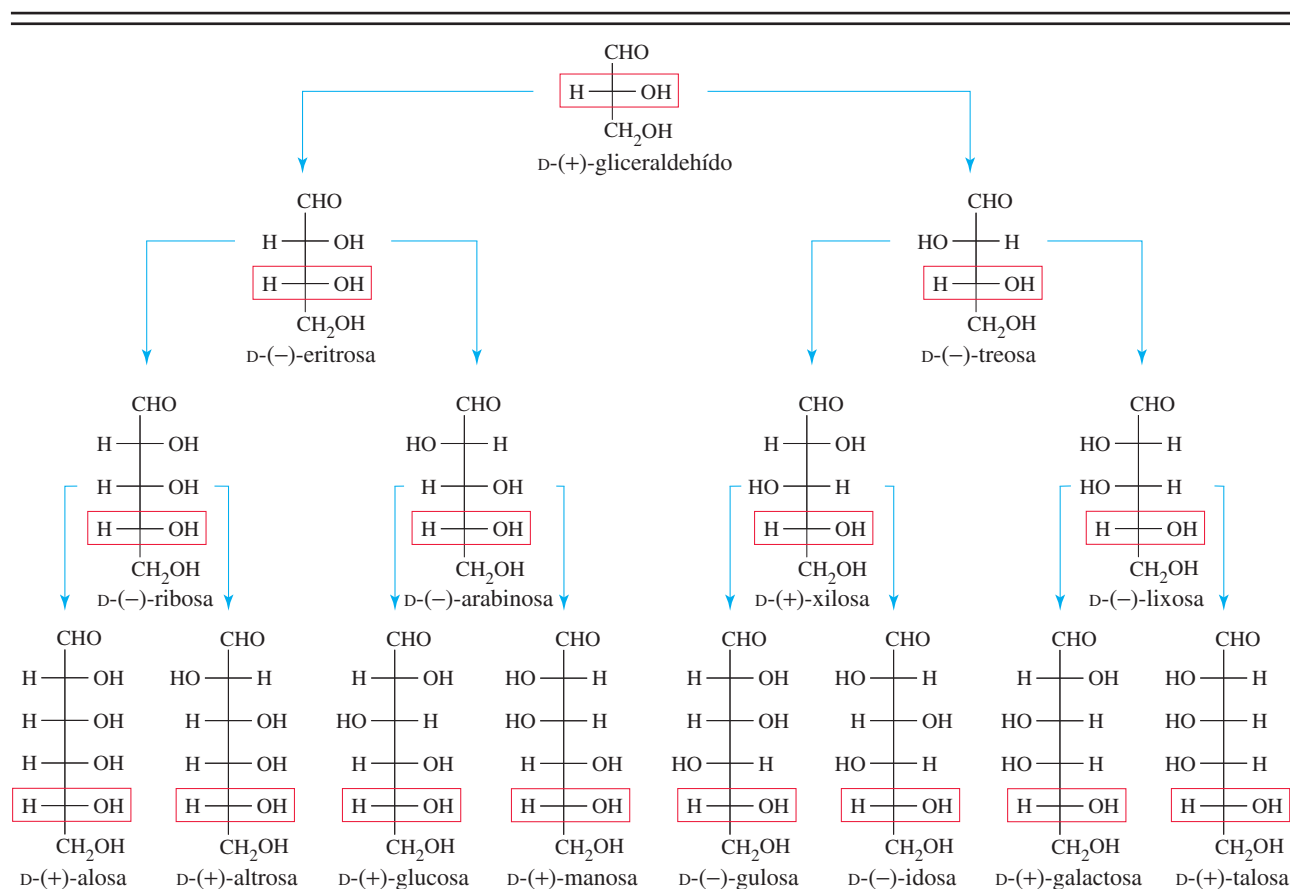


FIGURA 23-3

Familia D de las aldosas. Todos estos azúcares se encuentran en la naturaleza a excepción de la treosa, la lixosa, la alosa y la gulosa.

En el papel, el árbol genealógico de las D aldosas (figura 23-3) puede generarse comenzando con el D-(+)-gliceraldehído y adicionando otro carbono en la parte superior para generar dos aldótetrosas: *eritrosa* con el grupo OH del nuevo carbono asimétrico a la derecha, y *treosa* con el nuevo grupo OH a la izquierda. La adición de otro carbono a estas aldótetrosas forma cuatro aldopentosas y la adición de un sexto carbono forma ocho aldohexosas. En la sección 23-15, describimos la síntesis de Kiliani-Fischer, la cual en realidad adiciona un átomo de carbono y genera los pares de azúcares alargados tal como los hemos dibujado en su árbol genealógico.

En el tiempo que se introdujeron el sistema D y L de las configuraciones relativas, los químicos no podían determinar las configuraciones absolutas de los compuestos quirales. Decidieron dibujar la serie D con el grupo OH del gliceraldehído a la derecha, y la serie L con él a la izquierda. Esta suposición comprobó ser correcta más adelante, por lo que no fue necesario revisar todas las estructuras antiguas.

Consejo para resolver problemas

La mayoría de los azúcares de origen natural son de la serie D, con el grupo OH del carbono asimétrico en la parte inferior a la derecha en la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23-4

Dibuje y nombre los enantiómeros de los azúcares mostrados en la figura 23-2. Dé la configuración relativa (D o L) y el signo de la rotación en cada caso.

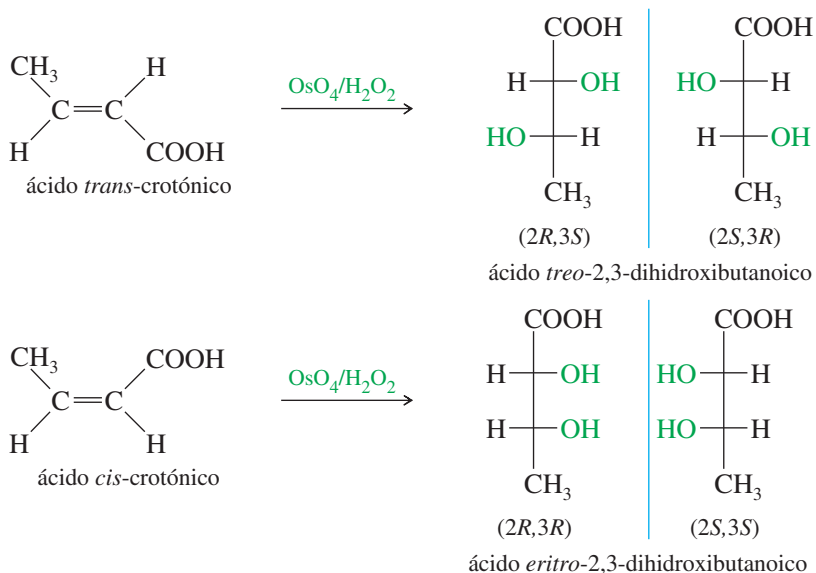
PROBLEMA 23-5

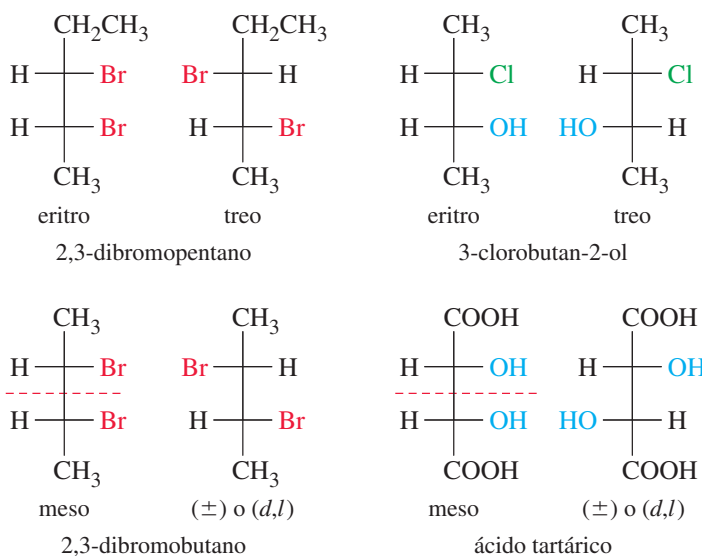
¿Cuál configuración (*R* o *S*) tiene el carbono asimétrico en la parte inferior para la serie D de los azúcares? ¿Cuál configuración para la serie L?

23-4 Diasterómeros eritro y treo

La *eritrosa* es la aldótetrosa con los grupos OH de sus dos carbonos asimétricos situados en el mismo lado de la proyección de Fischer, y la *treosa* es el diasterómero con los grupos OH en lados opuestos de la proyección de Fischer. Estos nombres han evolucionado a una notación abreviada de la nomenclatura de los diasterómeros con dos átomos de carbono asimétricos adyacentes. A un diasterómero se le llama **eritro** si su proyección de Fischer muestra grupos similares en el mismo lado de la molécula. Se le llama **treo** si los grupos similares están en lados opuestos de la proyección de Fischer.

Por ejemplo, la hidroxilación sin del ácido *trans*-crotónico forma dos enantiómeros del diasterómero treo del ácido 2,3-dihidroxiбутаноico. La misma reacción con el ácido *cis*-crotónico forma el diasterómero eritro del producto.





■ FIGURA 23-4

Nomenclatura *eritro* y *treo*. Los términos *eritro* y *treo* se usan con las moléculas disimétricas cuyos extremos son distintos. El diastereómero *eritro* es el que tiene grupos similares en el mismo lado de la proyección de Fischer, y el diastereómero *treo* tiene grupos similares en lados opuestos de la proyección de Fischer. Se prefieren los términos *meso* y (±) [o (d,l)] con las moléculas simétricas.

Los términos *eritro* y *treo* sólo se usan con moléculas que no tienen extremos simétricos. En las moléculas simétricas como el 2,3-dibromobutano y el ácido tartárico, se prefieren los términos *meso* y (d,l) debido a que estos términos indican el diastereómero y dicen si tiene o no un enantiómero. La figura 23-4 muestra el uso apropiado de los términos *eritro* y *treo* para las moléculas disimétricas, al igual que los términos *meso* y (d,l) para las moléculas simétricas.

PROBLEMA 23-6

Dibuje las proyecciones de Fischer para los enantiómeros del *treo*-hexano-1,2,3-triol.



PROBLEMA 23-7

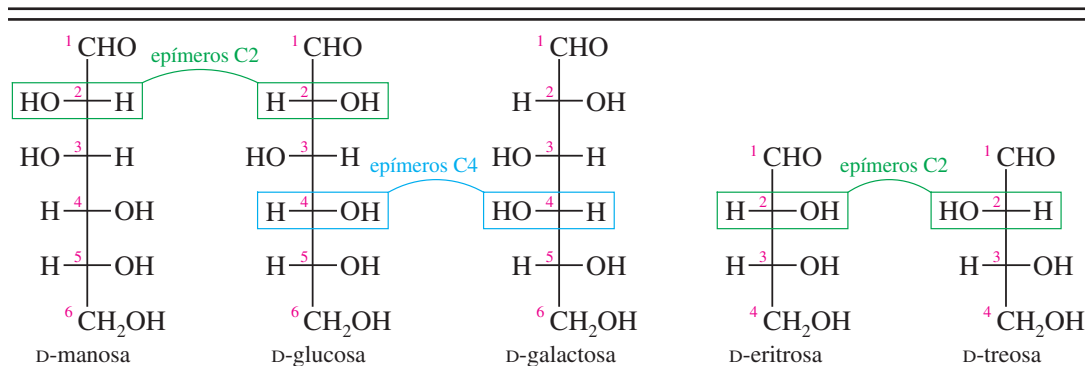
El broncodilatador *efedrina* es el *eritro*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol. El descongestionante *pseudoefedrina* es el *treo*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol.

- Dibuje los cuatro estereoisómeros del 2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol, como proyecciones de Fischer o como representaciones tridimensionales (líneas punteadas y cuñas).
- Marque la efedrina y la pseudoefedrina. ¿Cuál es la relación entre ellas?
- Marque los isómeros D y L de la efedrina y la pseudoefedrina usando la convención de Fischer-Rosanoff.
- La efedrina y la pseudoefedrina se usan por lo general como mezclas racémicas. La efedrina también está disponible como el isómero levorrotatorio puro (−) (Biophedrine®), y la pseudoefedrina también está disponible como isómero más activo (+) (Sudafed®). ¿Puede marcar el isómeros (−) de la efedrina y el isómero (+) de la pseudoefedrina?

Muchos de los azúcares comunes están relacionados de manera estrecha, sólo difieren por la estereoquímica en un solo átomo de carbono. Por ejemplo, la glucosa y la manosa sólo difieren en el C2, el primer átomo de carbono asimétrico. A los azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un solo carbono se les llaman **epímeros**, y por lo general se indica el átomo de carbono donde difieren. Si no se especifica el número de un átomo de carbono, se asume que es el C2. Por tanto, la glucosa y la manosa son “epímeros C2” o simplemente “epímeros”. El epímero C4 de la glucosa es la galactosa y el epímero C2 de la eritrosa es la treosa. En la figura 23-5 se muestran estas relaciones.

23-5

Epímeros



■ FIGURA 23-5

Los epímeros son azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un solo átomo de carbono. Si no se especifica el número del átomo de carbono, se asume que es el C2.

PROBLEMA 23-8

- Dibuje la D-alosa, el epímero C3 de la glucosa.
- Dibuje la D-talosa, el epímero C2 de la D-galactosa.
- Dibuje la D-idosa, el epímero C3 de la D-talosa. Ahora compare sus respuestas con la figura 23-3.
- Dibuje el “epímero” C4 de la D-xilosa. Observe que este “epímero” es en realidad un azúcar de la serie L y ya hemos visto su enantiómero. Dé el nombre correcto para esta azúcar de la serie L.

Estructuras cíclicas de los monosacáridos

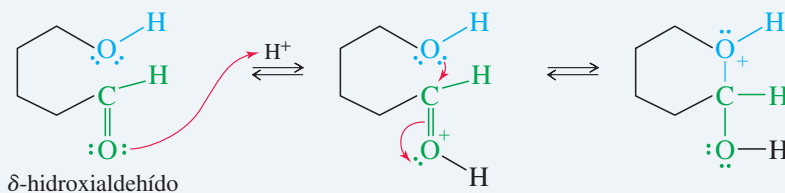
23-6

Hemiacetales cíclicos En el capítulo 18 vimos que un aldehído reacciona con una molécula de un alcohol para formar un hemiacetal y con una segunda molécula de alcohol para formar un acetal. El hemiacetal no es tan estable como el acetal, y la mayoría de los hemiacetales se descomponen de manera espontánea al aldehído y al alcohol. Por tanto, los hemiacetales rara vez son aislados.

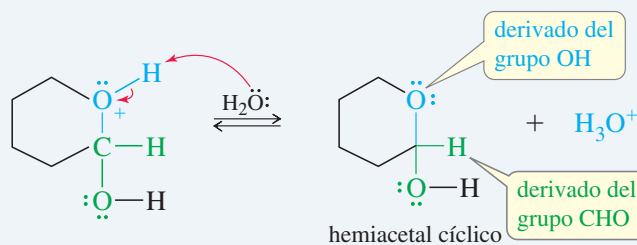
Si el grupo aldehído y el grupo hidroxilo son parte de la misma molécula, resulta un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos son muy estables si resultan en anillos de cinco o seis miembros. De hecho, los hemiacetales cíclicos con cinco y seis miembros con frecuencia son más estables que sus formas de cadena abierta.

MECANISMO 23-1 Formación de un hemiacetal cíclico

Paso 1: protonación del grupo carbonilo. **Paso 2:** el grupo OH se adiciona como un nucleófilo.



Paso 3: la desprotonación forma un hemiacetal cíclico.



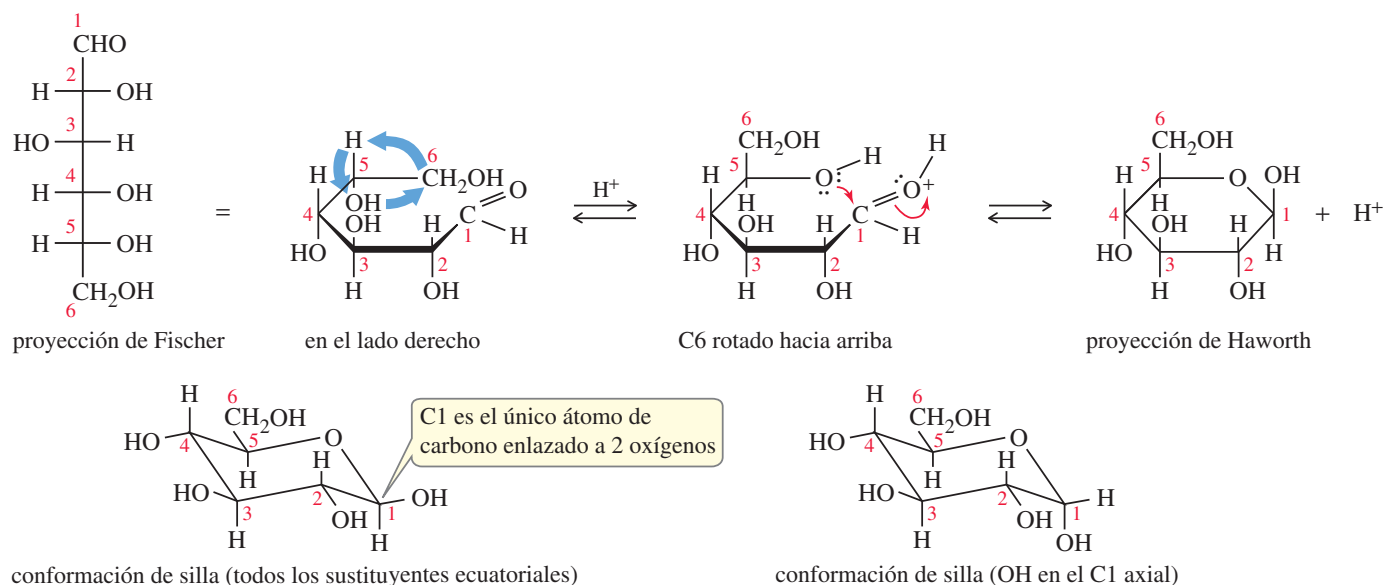


FIGURA 23-6

La glucosa existe casi por completo como su forma de hemiacetal cíclico.

Forma de hemiacetal cíclico de la glucosa Las aldosas contienen un grupo aldehído y varios grupos hidroxilo. La forma sólida cristalina de una aldosa por lo general es un hemiacetal cíclico. En una disolución, la aldosa existe como una mezcla en equilibrio del hemiacetal cíclico y la forma de cadena abierta. Para la mayoría de los azúcares, el equilibrio favorece al hemiacetal cíclico.

Las aldohexosas como la glucosa pueden formar hemiacetales cíclicos que contienen anillos de cinco o seis miembros. Para la mayoría de las aldohexosas comunes, el equilibrio favorece los anillos de seis miembros con un enlace hemiacetal ante el carbono del aldehído y el grupo hidroxilo en el C5. La figura 23-6 muestra la formación del hemiacetal cíclico de la glucosa. Observe que el hemiacetal tiene un nuevo átomo de carbono asimétrico en C1. La figura 23-6 muestra el grupo hidroxilo en C1 dirigido hacia arriba, pero otro estereoisómero posible tendría este grupo hidroxilo dirigido hacia abajo. En la sección 23-7 explicamos con más detalle la estereoquímica en el C1.

La estructura cíclica con frecuencia se dibuja de manera inicial en la **proyección de Haworth**, la cual representa el anillo como si fuera plano (por supuesto, no lo es). La proyección de Haworth se usa mucho en los textos de biología, pero la mayoría de los químicos prefieren usar la conformación de silla más realista. La figura 23-6 muestra la forma cíclica de la glucosa como una proyección de Haworth y como una conformación de silla.

Dibujo de los monosacáridos cíclicos Las estructuras de los hemiacetales cíclicos pueden parecer complicadas a primera vista, pero pueden dibujarse y reconocerse siguiendo el proceso ilustrado en la figura 23-6.

1. Coloque mentalmente la proyección de Fischer sobre su lado derecho. Los grupos que estarían del lado derecho en la proyección de Fischer están abajo en la estructura cíclica y los grupos que estarían a la izquierda están arriba.
2. El C5 y el C6 se enrollan hacia atrás alejándose de usted. El enlace C4—C5 debe rotarse para que el grupo hidroxilo en el C5 pueda formar una parte del anillo. Para un azúcar de la serie D, esta rotación coloca el —CH₂OH terminal (C6 en la glucosa) hacia arriba.
3. Cierre el anillo y dibuje el resultado. Siempre dibuje la proyección de Haworth o la conformación de silla con el oxígeno en la esquina superior derecha de atrás, con el C1 hasta la derecha. El C1 se identifica con facilidad debido a que es el carbono del hemiacetal, el único carbono enlazado a dos oxígenos. El grupo hidroxilo en el C1 puede estar arriba o abajo, como se explica en la sección 23-7.

La conformación de silla puede dibujarse reconociendo las diferencias entre el azúcar en cuestión y la glucosa. El siguiente procedimiento es útil para dibujar las D-aldohexosas.

1. Dibuje la conformación de silla, como se muestra en la figura 23-6. En carbono del hemiacetal (C1) es el reposapiés.
2. La glucosa tiene sus sustituyentes en lados alternados del anillo. Al dibujar la conformación de silla, sólo ponga todos los sustituyentes del anillo en posiciones ecuatoriales.
3. Dibuje o reconozca otros azúcares comunes, observe cómo difieren de la glucosa y realice los cambios apropiados.

Consejo para resolver problemas

Aprenda a dibujar la glucosa, tanto en la proyección de Fischer como en la conformación de silla (todos los sustituyentes ecuatoriales). Dibuje otros piranósidos observando las diferencias de la glucosa y cambiando la estructura de ésta como sea necesario.

Recuerde los epímeros de la glucosa (C2: manosa; C3: alosa y C4: galactosa). Para reconocer otros azúcares, busque los sustituyentes axiales donde difieran de la glucosa.

Consejo para resolver problemas

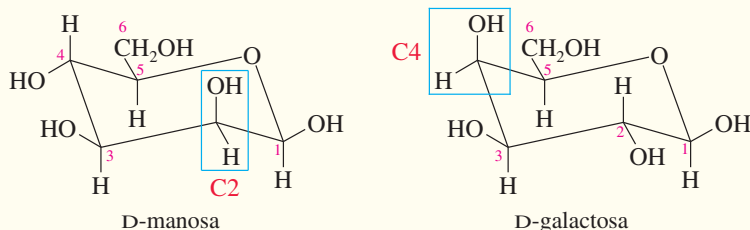
Los grupos a la derecha en la proyección de Fischer están abajo en la estructura cíclica usual y los grupos que estarían a la izquierda en la proyección de Fischer están arriba.

PROBLEMA RESUELTO 23-1

Dibuje las formas de hemiacetal cíclico de la D-manosa y la D-galactosa como conformaciones de silla y como proyecciones de Haworth. La manosa es el epímero C2 de la glucosa y la galactosa es el epímero C4 de la glucosa.

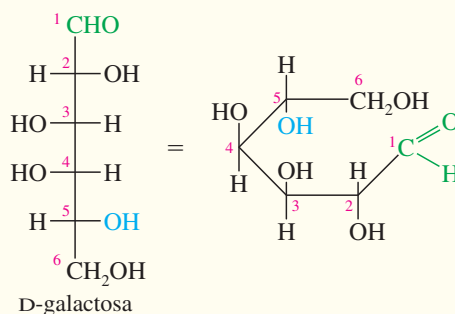
SOLUCIÓN

Las conformaciones de silla son más fáciles de dibujar, por lo que comenzaremos con ellas primero. Dibuje los anillos exactamente como hicimos con la glucosa en la figura 23-6. Numere los átomos de carbono, comenzando con el carbono del hemiacetal. La manosa es el epímero C2 de la glucosa, por lo que el sustituyente en el C2 es axial, mientras que todos los demás son ecuatoriales como en la glucosa. La galactosa es el epímero C4 de la glucosa, por lo que su sustituyente en el C4 es axial.

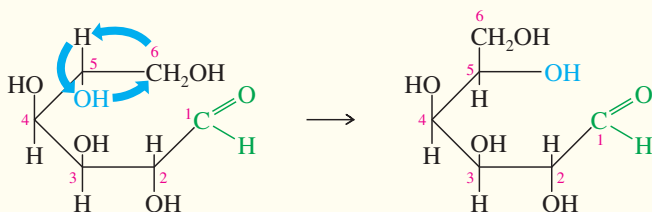


La manera más sencilla de dibujar las estructuras de Haworth para estos dos azúcares es dibujar sus conformaciones de silla y después dibujar los anillos planos con los mismos sustituyentes en las posiciones de arriba y abajo. Sin embargo, por práctica se coloca abajo la proyección de Fischer para la galactosa. Debe seguir junto con sus modelos moleculares.

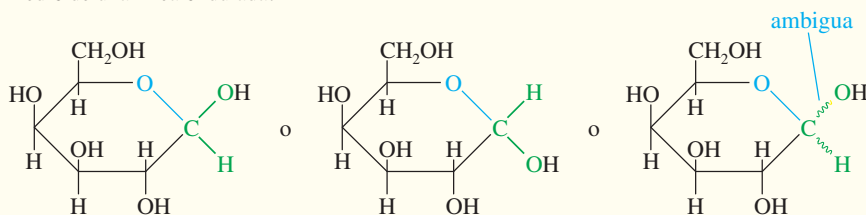
1. Coloque abajo la proyección de Fischer: derecha → abajo e izquierda → arriba.



2. Gire el enlace C4—C5 para colocar el C5 —OH en posición. (Para un azúcar D, el —CH₂OH va arriba).



3. Cierre el anillo y dibuje el hemiacetal final. El grupo hidroxilo en el C1 puede estar arriba o abajo, como se explica en la sección 23-7. En ocasiones esta estereoquímica ambigua se simboliza por medio de una línea ondulada.



PROBLEMA 23-9

Dibuje la proyección de Haworth para la estructura cíclica de la D-manosa colocando abajo la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23-10

La alosa es el epímero C3 de la glucosa. Dibuje la forma de hemiacetal cíclico de la D-alosa, primero en la conformación de silla y después en la proyección de Haworth.

Forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros de la fructosa No todos los azúcares existen como anillos de seis miembros en sus formas de hemiacetal. Muchas aldopentosas y cetohexosas forman anillos de cinco miembros. En la figura 23-7 se muestra el anillo de hemiacetal de cinco miembros de la fructosa*. Los anillos de cinco miembros no están tan doblados como los de seis miembros, por lo que se representan como proyecciones de Haworth planas. El anillo de cinco miembros por lo general se dibuja con el oxígeno del anillo en la parte posterior y el carbono del hemiacetal (el enlazado a dos oxígenos) a la derecha. El $\text{—CH}_2\text{OH}$ en la parte posterior izquierda (C6) está en la posición de arriba para las cetohexosas de la serie D.

Nomenclatura de las piranosas y furanosas Las estructuras cíclicas de los monosacáridos se nombran de acuerdo con sus anillos de cinco o seis miembros. A un hemiacetal cíclico de seis miembros se le llama **piranosa**, derivado del nombre del éter cíclico con seis miembros *pirano*. A un hemiacetal cíclico de cinco miembros se le llama **furanosa**, derivado del nombre del éter cíclico con cinco miembros *furano*. Por ejemplo, al anillo de seis miembros de la glucosa se le llama *glucopiranosa* y al anillo de cinco miembros de la fructosa se le llama *fructofuranosa*. El anillo se sigue numerando como en el azúcar.

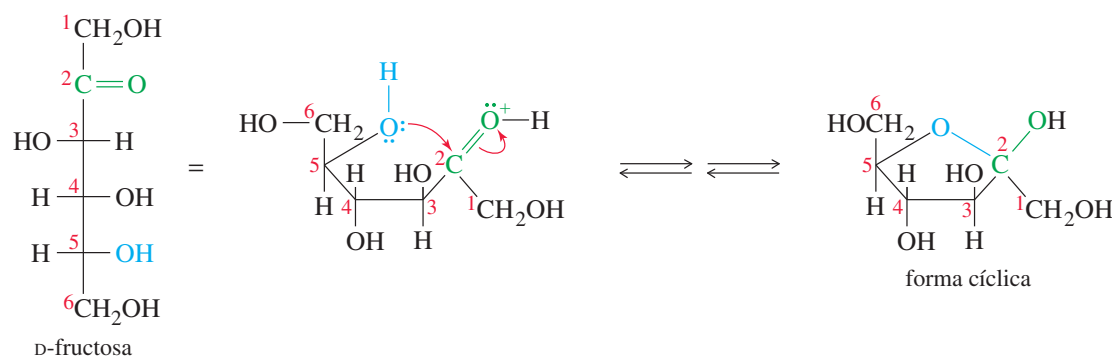
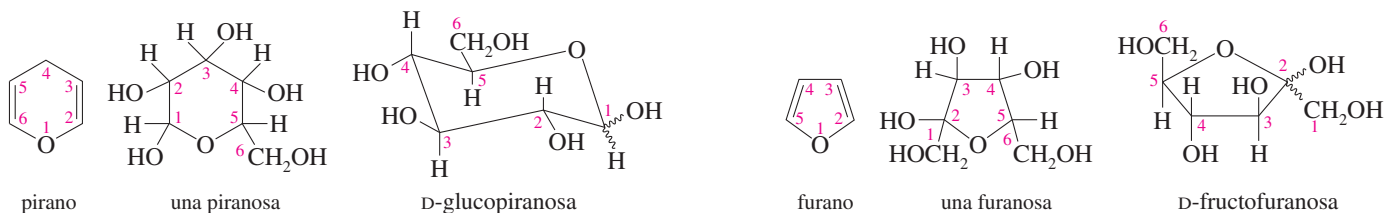


FIGURA 23-7

La fructosa forma un hemiacetal cíclico de cinco miembros.* Los anillos de cinco miembros por lo general se representan como estructuras de Haworth planas.

*Aunque la IUPAC ha eliminado el término “cetal” para el acetal de una cetona, la mayoría de los químicos de los carbohidratos lo siguen usando. Por tanto, al hemiacetal cíclico de la fructosa con frecuencia se le llama *hemiacetal*.

**PROBLEMA 23-11**

La talosa es el epímero C4 de la manosa. Dibuje la conformación de silla de la D-talopiranos.

PROBLEMA 23-12

- (a) La figura 23-3 muestra que la degradación de la D-glucosa forma D-arabinosa, una aldopentosa. La arabinosa es más estable en su forma furanosa. Dibuje la D-arabinofuranosa.
- (b) La ribosa, el epímero C2 de la arabinosa, es más estable en su forma furanosa. Dibuje la D-ribofuranosa.

PROBLEMA 23-13

El grupo carbonilo en la D-galactosa puede isomerizarse del C1 al C2 mediante el tratamiento breve con una base diluida (por medio del reordenamiento a un enodiol, sección 23-8). El producto es el epímero C4 de la fructosa. Dibuje la estructura furanosa del producto.

23-7

Anómeros de los monosacáridos; mutarrotación

Cuando se cierra el anillo de una piranosa o una furanosa, el átomo de carbono del hemiacetal se convierte de un grupo carbonilo plano a un carbono asimétrico. Dependiendo de qué cara del grupo carbonilo (protonado) se ataque, el grupo —OH del hemiacetal puede dirigirse hacia arriba o hacia abajo. Estas dos orientaciones del grupo —OH hemiacetal forman los productos diastereoméricos llamados **anómeros**. La figura 23-8 muestra los anómeros de la glucosa.

Al átomo de carbono del hemiacetal se le llama **carbono anomérico**, identificado con facilidad como el único átomo de carbono enlazado a dos oxígenos. A su grupo —OH se le llama grupo hidroxilo anomérico. Observe en la figura 23-8 que al anómero con el grupo —OH anomérico abajo (axial) se le llama anómero α (alfa), y al que tiene al grupo —OH anomérico arriba (ecuatorial) se le llama anómero β (beta). Podemos dibujar los anómeros α y β de la mayoría de las aldohexosas recordando que la forma β de la glucosa (β -D-glucopiranos) tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales. Para dibujar un anómero α , simplemente se mueve el grupo —OH anomérico a la posición axial.

Otra manera de recordar los anómeros es observando que el anómero α tiene su grupo hidroxilo anomérico *trans* al grupo —CH₂OH terminal, pero es *cis* en el anómero β . Esta regla funciona para todos los azúcares, a partir de ambas series D y L, al igual que para las furanosas. La figura 23-9 muestra los dos anómeros de la fructosa, cuyo carbono anomérico es el C2. El anómero α tiene el grupo —OH anomérico abajo, *trans* al grupo terminal —CH₂OH, mientras que el anómero β lo tiene arriba, *cis* al —CH₂OH terminal.

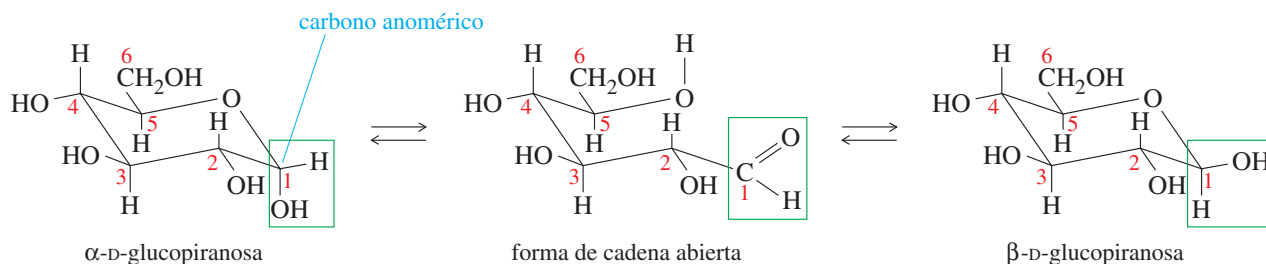
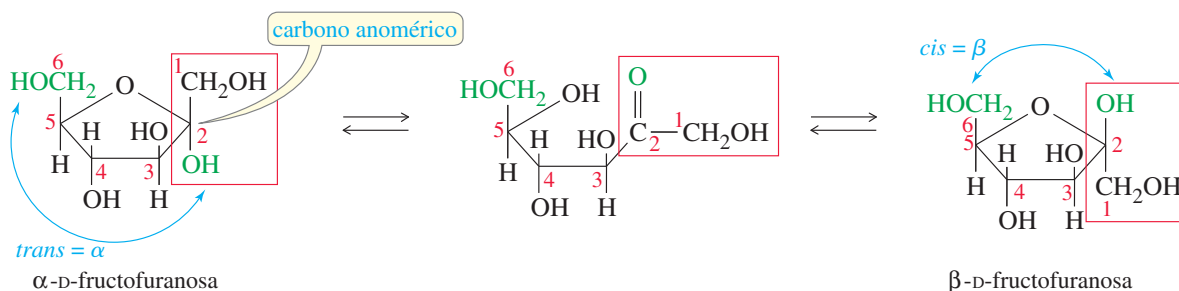


FIGURA 23-8

Anómeros de la glucosa. El grupo hidroxilo en el carbono anomérico (hemiacetal) está abajo (axial) en el anómero α y arriba (ecuatorial) en el anómero β . El anómero β de la glucosa tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales.

**FIGURA 23-9**

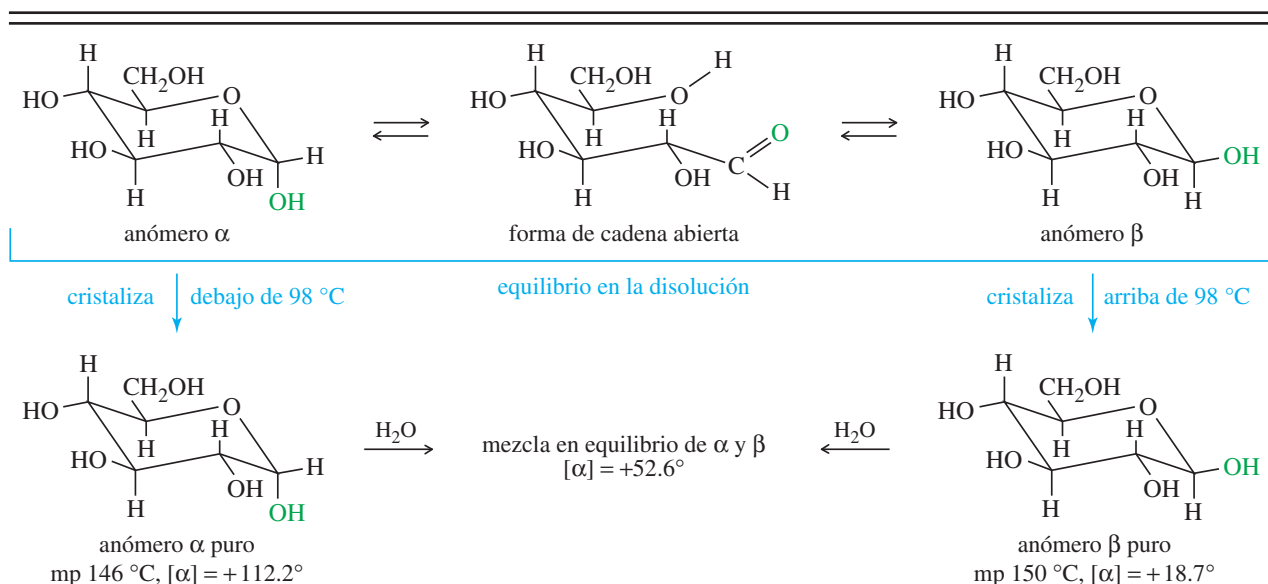
El anómero α de la fructosa tiene el grupo —OH anomérico abajo, *trans* al grupo terminal —CH₂OH. El anómero β de la fructosa tiene el grupo hidroxilo anomérico arriba, *cis* al —CH₂OH terminal.

PROBLEMA 23-14

Dibuje los siguientes monosacáridos, usando conformaciones de silla para la piranosas y proyecciones de Haworth para las furanasas.

- α -D-manopiranosas (epímero C2 de la glucosa)
- β -D-galactopiranosas (epímero C4 de la glucosa)
- β -D-alopiranosas (epímero C3 de la glucosa)
- α -D-arabinofuranosas
- β -D-ribofuranosas (epímero C2 de la arabinosa)

Propiedades de los anómeros: mutarrotación Debido a que los anómeros son diastéromeros, por lo general tienen diferentes propiedades. Por ejemplo, la α -D-glucopiranosas tiene un punto de fusión de 146 °C y una rotación específica de +112.2°, mientras que la β -D-glucopiranosas tiene un punto de fusión de 150 °C y una rotación específica de +18.7°. Cuando la glucosa se cristaliza del agua a temperatura ambiente, resulta la α -D-glucopiranosas cristalina pura. Si la glucosa se cristaliza del agua dejando que ésta se evapore a una temperatura arriba de los 98 °C, se forman cristales de β -D-glucopiranosas pura (figura 23-10).

**FIGURA 23-10**

Una disolución acuosa de la D-glucosa que contiene una mezcla en equilibrio de α -D-glucopiranosas, β -D-glucopiranosas y la forma intermediaria de cadena abierta. La cristalización debajo de los 98 °C forma el anómero α y la cristalización arriba de 98 °C forma el anómero β .

En cada uno de estos casos, *toda* la glucosa en la disolución se cristaliza como el anómero favorecido. En la disolución, los dos anómeros están en equilibrio a través de una pequeña cantidad de la forma de cadena abierta, y este equilibrio continúa suministrando más del anómero que se cristaliza de la disolución.

Cuando uno de los anómeros de glucosa puros se disuelve en agua, se observa un cambio interesante en la rotación específica. Cuando se disuelve el anómero α , su rotación específica disminuye poco a poco del valor inicial de $+112.2^\circ$ a $+52.6^\circ$. Cuando se disuelve el anómero β puro, su rotación específica aumenta de $+18.7^\circ$ al mismo valor de $+52.6^\circ$. A este cambio (“mutación”) en la rotación específica se le llama **mutarrotación**. La mutarrotación ocurre debido a que los dos anómeros se interconvierten en la disolución. Cuando cualquiera de los anómeros puros se disuelve en agua, su rotación cambia de manera gradual a una rotación intermedia que resulta de las concentraciones de equilibrio de los anómeros. La rotación específica de la glucosa por lo general se presenta como de $+52.6^\circ$, el valor para la mezcla en equilibrio de los anómeros. El signo positivo de la rotación es la fuente del nombre **dextrosa**, un nombre común antiguo para la glucosa.

PROBLEMA RESUELTO 23-2

Calcule qué cantidad del anómero α y qué cantidad del anómero β están presentes en una mezcla en equilibrio con una rotación específica de $+52.6^\circ$.

SOLUCIÓN

Si la fracción de la glucosa presente como el anómero α ($[\alpha] = +112.2^\circ$) es a y la fracción presente como el anómero β ($[\alpha] = +18.7^\circ$) es b , y la rotación de la mezcla es de $+52.6^\circ$, se tiene

$$a(+112.2^\circ) + b(+18.7^\circ) = +52.6^\circ$$

Hay muy poco de la forma de cadena abierta presente, por lo que la fracción presente como el anómero α (a) más la fracción presente como el anómero β (b) debe representar toda la glucosa:

$$a + b = 1 \quad \text{o} \quad b = 1 - a$$

Sustituyendo $(1 - a)$ para b en la primera ecuación, tenemos

$$a(112.2^\circ) + (1 - a)(18.7^\circ) = 52.6^\circ$$

Si resolvemos esta ecuación para a , tenemos $a = 0.36$ o 36 por ciento. Por tanto, b debe ser $(1 - 0.36) = 0.64$ o 64 por ciento. Las cantidades de los dos anómeros presentes en equilibrio son

$$\text{anómero } \alpha, 36\% \quad \text{anómero } \beta, 64\%$$

Cuando recordamos que el grupo hidroxilo anomérico es axial en el anómero α y ecuatorial en el anómero β , es razonable que debe predominar el anómero más estable β .

PROBLEMA 23-15

Al igual que la glucosa, la galactosa mutarrotta cuando se disuelve en agua. La rotación específica de la α -D-galactopiranososa es de $+150.7^\circ$ y la del anómero β es de $+52.8^\circ$. Cuando se disuelve en agua cualquiera de los anómeros puros, la rotación específica cambia de manera gradual a $+80.2^\circ$. Determine los porcentajes de los dos anómeros presentes en el equilibrio.

23-8

Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico

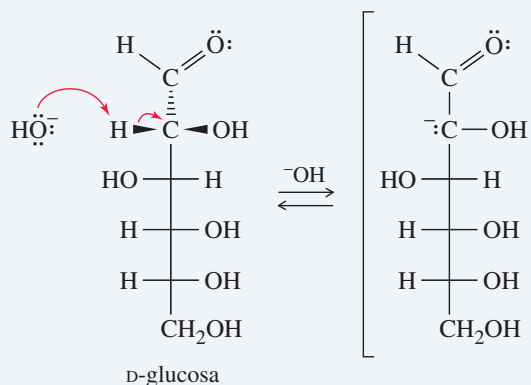
Los azúcares son compuestos multifuncionales que pueden experimentar las reacciones comunes de cualquiera de sus grupos funcionales. La mayoría de los azúcares existen como hemiacetales cíclicos, pero en una disolución están en equilibrio con sus formas de aldehído o cetona de cadena abierta. Como resultado, los azúcares experimentan la mayoría de las reacciones usuales de las cetonas, aldehídos y alcoholes. Sin embargo, los reactivos comúnmente usados con compuestos monofuncionales con frecuencia dan reacciones secundarias no deseadas con los azúcares. Los químicos de carbohidratos han desarrollado reacciones que funcionan bien con los azúcares mientras evitan las reacciones secundarias no deseadas. A medida que aprendamos acerca de las reacciones únicas de los azúcares sencillos, con frecuencia los dibujaremos como sus formas de cadena abierta debido a que con frecuencia es la cantidad pequeña de equilibrio de la forma de cadena abierta la que reacciona.

Epimerización y reordenamiento a un enodiol Uno de los aspectos más importantes de la química de los azúcares es la incapacidad, en la mayoría de los casos, de usar reactivos básicos debido a que ocasionan reacciones secundarias no deseadas. Dos reacciones secundarias comunes catalizadas por una base son la epimerización y el reordenamiento a un enodiol.

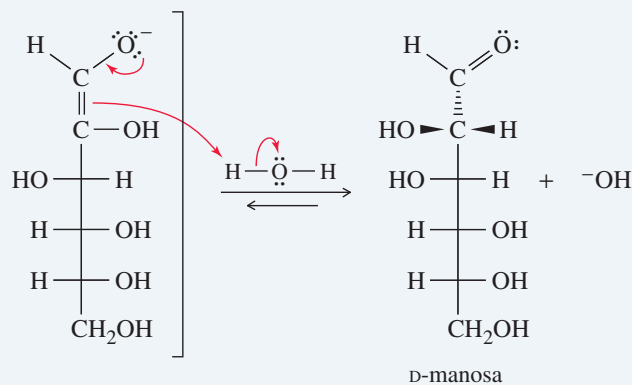
En condiciones básicas, se elimina de manera reversible el protón α al grupo carbonilo del aldehído (o cetona) (mostrado en el mecanismo 23.2). En el ion enolato resultante, el C2 ya no es asimétrico y su estereoquímica se pierde. La reprotonación puede llevarse a cabo en cualquier cara del enolato, formando cualquier configuración. El resultado es una mezcla en equilibrio del azúcar original y su epímero C2. Debido a que el resultado es una mezcla de epímeros, a este cambio estereoquímico se le llama **epimerización**. El mecanismo involucra un equilibrio rápido catalizado por base de la glucosa a una mezcla de glucosa y su epímero C2, manosa.

MECANISMO 23-2 Epimerización catalizada por base de la glucosa

Paso 1: abstracción del protón α .



Paso 2: reprotonación en la otra cara.



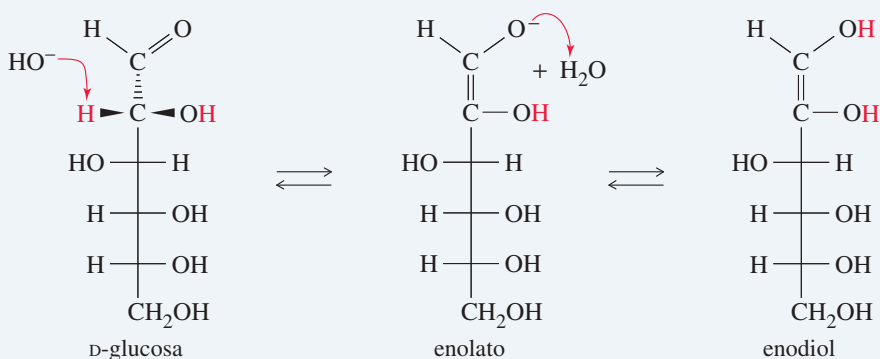
PROBLEMA 23-16

Proponga un mecanismo para la epimerización catalizada por base de la eritrosa a una mezcla de eritrosa y treosa.

Otra reacción secundaria catalizada por base es el **reordenamiento a un enodiol**, que mueve el grupo carbonilo arriba y debajo de la cadena, como se muestra en el siguiente mecanismo 23-3. Si el ion enolato (formado por la eliminación de un protón en el C2) se reprotona en el oxígeno en el C1, resulta un intermediario **enodiol**. La eliminación de un protón del oxígeno en el C2 y la reprotonación en el C1 forma fructosa, una cetosa.

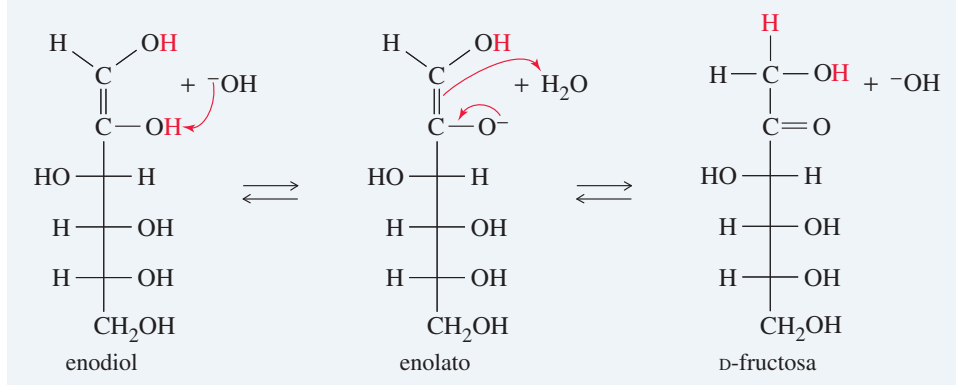
MECANISMO 23-3 Reordenamiento a un enodiol catalizado por base

Paso 1: eliminación del protón α . **Paso 2:** reprotonado en el oxígeno para formar el enodiol.



(Continúa)

Paso 3: desprotonar el oxígeno en el C2. **Paso 4:** reprotonar en el C1 para formar la cetosa.



En condiciones muy básicas, la combinación de los reordenamientos a un enediol y la epimerización conducen a una mezcla compleja de azúcares. Excepto cuando se usan azúcares protegidos, al realizar química de azúcares, la mayoría de los químicos emplean reactivos neutros o ácidos para evitar estas reacciones secundarias molestas.

PROBLEMA 23-17

Muestre cómo se puede epimerizar el C3 de la fructosa en condiciones básicas.

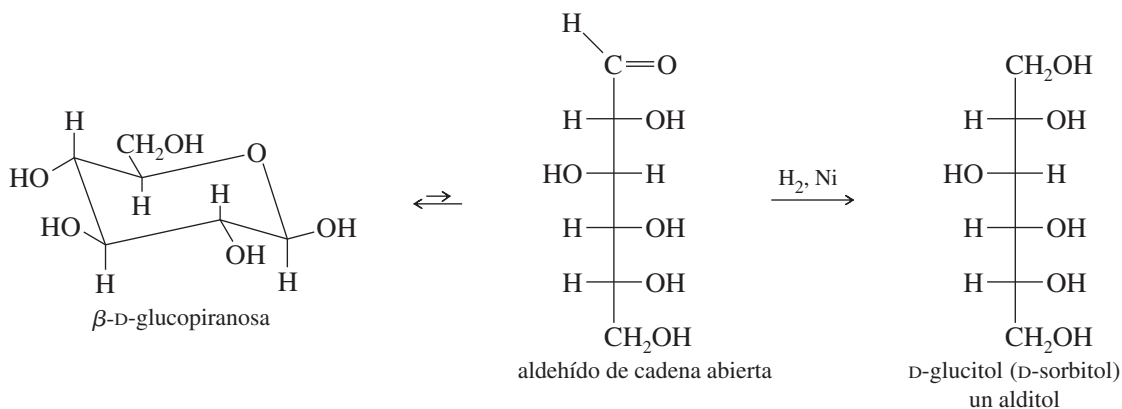
PROBLEMA 23-18

Muestre cómo otro reordenamiento a un enediol puede mover el grupo carbonilo del C2 en la fructosa al C3.

23-9

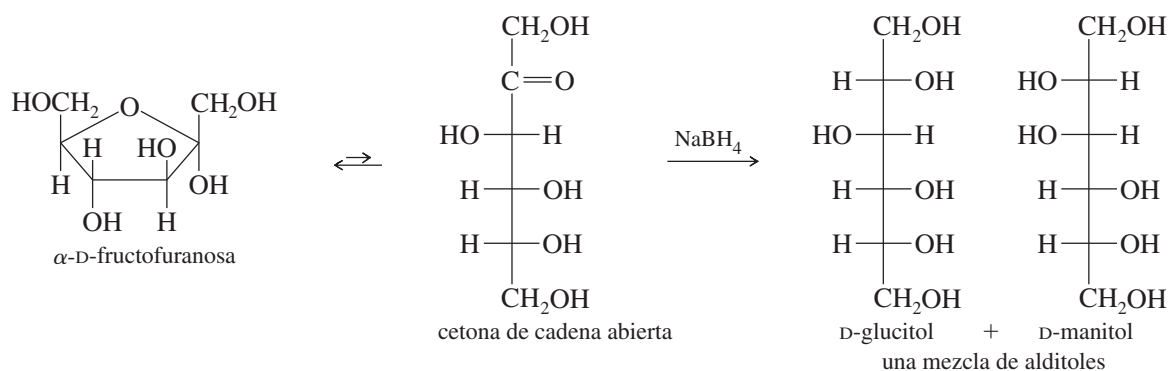
Reducción de monosacáridos

Como otros aldehídos y cetonas, las aldosas y cetosas pueden reducirse a los polialcoholes correspondientes, llamados **alcoholes de azúcar** o **alditoles**. Los reactivos más comunes son el borohidruro de sodio o la hidrogenación catalítica usando un catalizador de níquel. Los alditoles son nombrados adicionando el sufijo *-itol* al nombre raíz del azúcar. La siguiente ecuación muestra la reducción de la glucosa a glucitol, en ocasiones llamado *sorbitol*.



La reducción de una cetosa crea un nuevo átomo de carbono asimétrico, formado en cualquiera de las dos configuraciones, lo que resulta en dos epímeros. La figura 23-11 muestra cómo la reducción de la fructosa forma una mezcla de glucitol y manitol.

Los alcoholes de azúcar se emplean mucho en la industria, principalmente como aditivos alimenticios y como sustitutos del azúcar. El glucitol tiene el nombre común de *sorbitol* debido

**FIGURA 23-11**

La reducción de la fructosa crea un nuevo átomo de carbono asimétrico, el cual puede tener cualquier configuración. Los productos son una mezcla de glucitol y manitol.

a que fue aislado por primera vez a partir de las bayas del serbal, *Sorbus aucuparia*. De manera industrial, el sorbitol se prepara por medio de la hidrogenación catalítica de la glucosa. El sorbitol se usa como un sustituto del azúcar, un agente humectante y una materia prima para la preparación de vitamina C. El manitol se aisló por primera vez a partir de los exudados de plantas conocidos como *maná* (de fama bíblica), el origen de los nombres *manosa* y *manitol*. El manitol se deriva de manera comercial a partir de algas marinas, o puede prepararse por medio de la hidrogenación catalítica de la manosa. El galactitol (*dulcitol*) también puede obtenerse de varias plantas, o puede prepararse por medio de la hidrogenación catalítica de la galactosa.

PROBLEMA 23-19

Cuando la D-glucosa se trata con borohidruro de sodio, se obtiene glucitol ópticamente activo. Sin embargo, cuando se reduce la D-galactosa ópticamente activa, el producto es ópticamente inactivo. Explique esta pérdida de la actividad óptica.

PROBLEMA 23-20

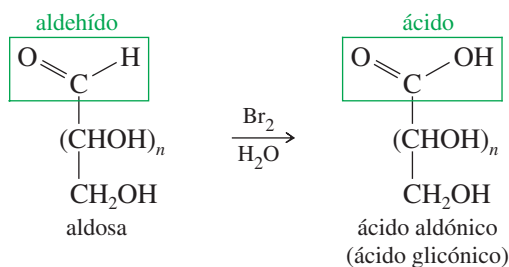
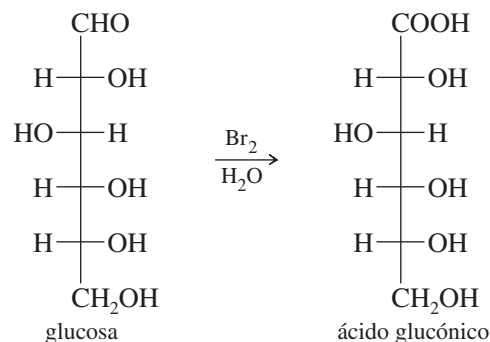
Emil Fischer sintetizó la L-gulosa, una aldohexosa inusual que se reduce para formar D-glucitol. Sugiera una estructura para este azúcar L y muestre cómo la L-gulosa forma el mismo alditol que la D-glucosa. (Sugerencia: El D-glucitol tiene grupos $\text{—CH}_2\text{OH}$ en ambos extremos. Cualquiera de estos grupos alcoholes primarios podría haber provenido de la reducción de un aldehído).

Los monosacáridos se oxidan mediante una variedad de reactivos. El grupo aldehído de una aldosa se oxida con facilidad. Algunos reactivos también oxidan de manera selectiva al grupo terminal $\text{—CH}_2\text{OH}$ en el extremo lejano de la molécula. La oxidación se usa para identificar los grupos funcionales de un azúcar, para ayudar a determinar su estereoquímica, y como parte de una síntesis para convertir un azúcar en otro.

Agua de bromo El agua de bromo oxida el grupo aldehído de una aldosa a un ácido carboxílico. El agua de bromo se usa para esta oxidación debido a que no oxida a los grupos alcohol del azúcar y no oxida a las cetosas. Además, el agua de bromo es ácida y no ocasiona epimerización o reordenamiento del grupo carbonilo. Debido a que el agua de bromo oxida a las aldosas pero no a las cetosas, sirve como una prueba útil para distinguir a las aldosas de las cetosas. El producto de la oxidación con agua de bromo es un **ácido aldónico** (término antiguo: **ácido glicónico**). Por ejemplo, el agua de bromo oxida la glucosa a ácido glucónico.

23-10

Oxidación de los monosacáridos; azúcares reductores

*Ejemplo***PROBLEMA 23-21**

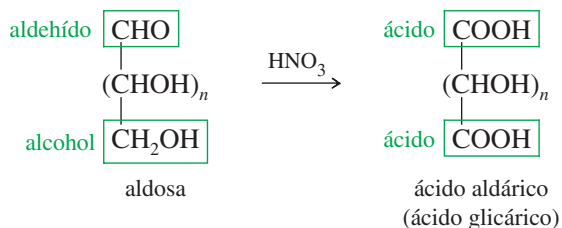
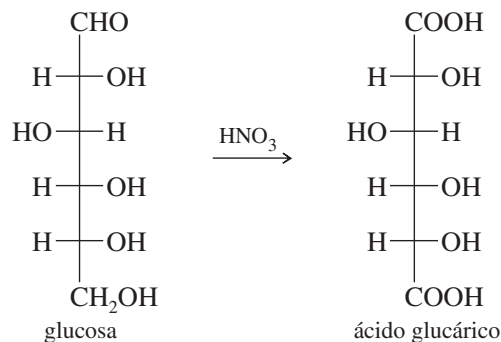
Dibuje y nombre los productos de la oxidación con agua de bromo de

(a) D-manosa

(b) D-galactosa

(c) D-fructuosa

Ácido nítrico El ácido nítrico es un agente oxidante más fuerte que el agua de bromo, que oxida el grupo aldehído y el grupo terminal $\text{—CH}_2\text{OH}$ de una aldosa a grupos ácido carboxílico. Al ácido carboxílico resultante se le llama **ácido aldárico** (términos más antiguos: **ácido glicárico** o **ácido sacárico**). Por ejemplo, el ácido nítrico oxida la glucosa a ácido glucárico.

*Ejemplo*

Los diabéticos deben monitorear sus niveles de glucosa en la sangre varias veces al día. Un equipo de diagnóstico común usa la oxidación enzimática de la glucosa para determinar su concentración. Una tira de papel se trata con glucosa oxidasa, la cual cataliza de manera específica la oxidación del grupo aldehído por el oxígeno en el aire. Los productos son ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido oxida un colorante en la misma tira de papel para producir un cambio de color.

PROBLEMA 23-22

Dibuje y nombre los productos de la oxidación con ácido nítrico de

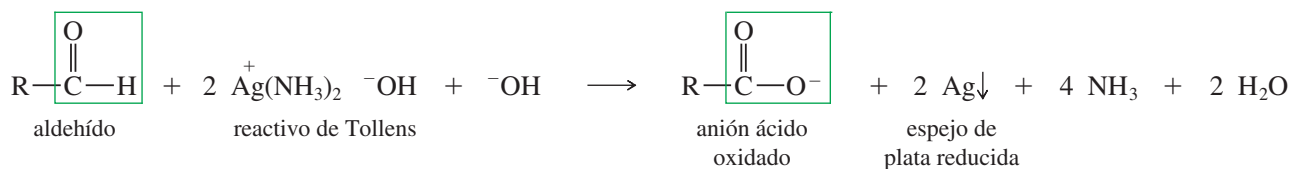
(a) D-manosa

(b) D-galactosa

PROBLEMA 23-23

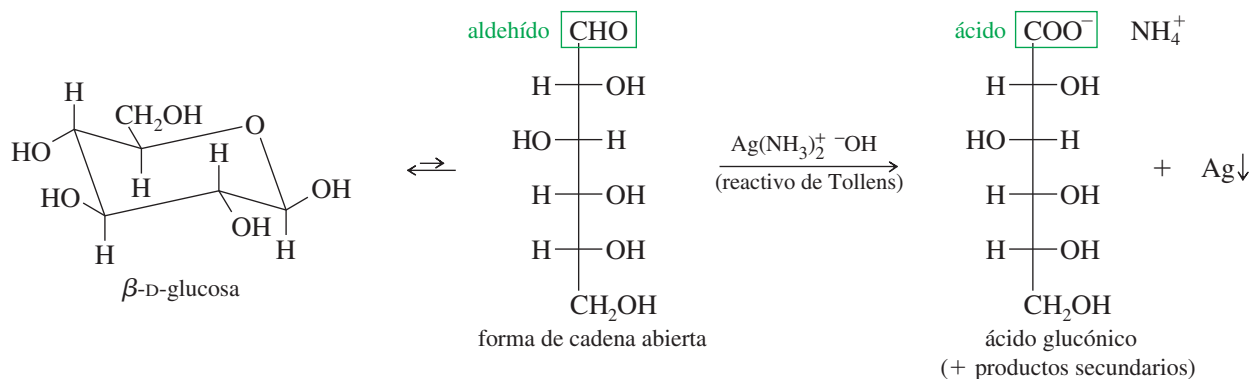
Dos azúcares, **A** y **B**, se conocen como glucosa y galactosa, pero no se sabe cuál es cuál. En el tratamiento con ácido nítrico, **A** forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, mientras que **B** forma un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Cuál azúcar es la glucosa y cuál es la galactosa?

Prueba de Tollens La **prueba de Tollens** detecta aldehídos, los cuales reaccionan con el reactivo de Tollens para formar iones carboxilato y plata metálica, con frecuencia en la forma de un espejo de plata en el interior del contenedor.

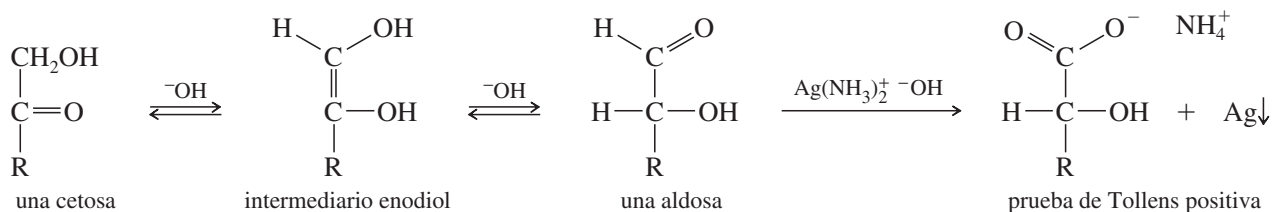


En su forma de cadena abierta, una aldosa tiene un grupo aldehído, el cual reacciona con el reactivo de Tollens para formar un ácido aldónico y un espejo de plata. Sin embargo, esta oxidación no

es una buena síntesis del ácido aldónico debido a que el reactivo de Tollens es demasiado básico y promueve la epimerización y los reordenamientos a un enodiol. A los azúcares que reducen el reactivo de Tollens para formar un espejo de plata se les llaman **azúcares reductores**.



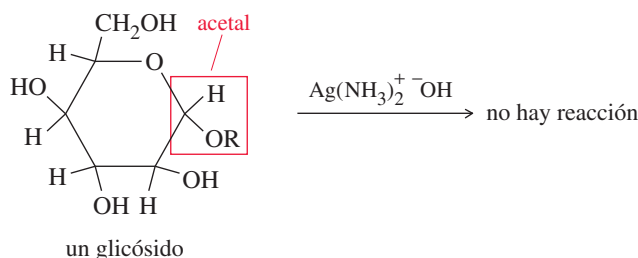
La prueba de Tollens no puede distinguir entre aldosas y cetosas debido a que el reactivo de Tollens básico promueve los reordenamientos a un enodiol. En condiciones básicas, la forma de cadena abierta de una cetosa puede isomerizarse a una aldosa, la cual reacciona para dar una prueba de Tollens positiva.



¿Para qué sirve la prueba de Tollens si no distingue entre aldosas y cetosas? La respuesta se encuentra en el hecho de que el reactivo de Tollens debe reaccionar con la forma de cadena abierta del azúcar, la cual tiene un aldehído o una cetona libre. Si la forma cíclica no puede abrirse al compuesto carbonílico libre, el azúcar no reacciona con el reactivo de Tollens. Los hemiacetales se abren con facilidad, pero un acetal es estable en condiciones neutras o en condiciones básicas (sección 18-18). Si el grupo carbonilo está en la forma de un acetal cíclico, la forma cíclica no puede abrirse al compuesto carbonílico libre, y el azúcar da una prueba de Tollens negativa (figura 23-12).

23-11

Azúcares no reductores: formación de glicósidos



Ejemplos de azúcares no reductores

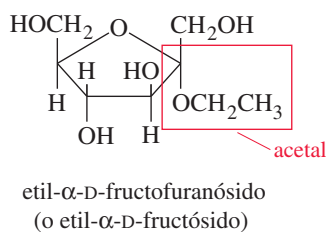
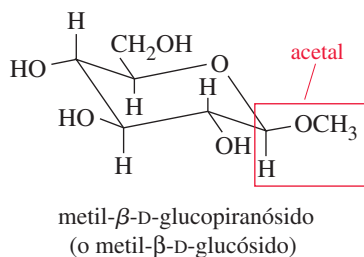


FIGURA 23-12

Glicósidos. Los azúcares que son acetales por completo son estables al reactivo de Tollens y son azúcares no reductores. A tales azúcares se les llaman glicósidos.

A los azúcares en la forma de acetales se les llaman **glicósidos**, y sus nombres terminan con el sufijo *-ósido*. Por ejemplo, un glicósido de la glucosa sería un **glucósido**, y si fuera un anillo de seis miembros, sería un *glucopiranosido*. Asimismo, un glicósido de la ribosa sería un *ribósido*, y si fuera un anillo de cinco miembros, sería un *ribofuranósido*. En general, un azúcar cuyo nombre termine con el sufijo *-osa* es un azúcar reductor, y uno cuyo nombre termine con *-ósido* es no reductor. Debido a que existen como acetales estables en vez de hemiacetales, los glicósidos no pueden abrirse de manera espontánea a sus formas de cadena abierta y no mutarrotan. Están bloqueados en una forma anomérica particular.

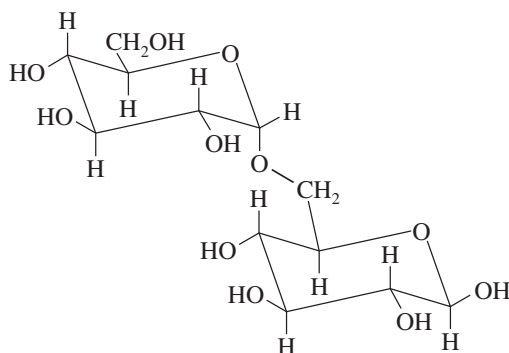
Podemos resumir diciendo que la prueba de Tollens distingue entre azúcares reductores y azúcares no reductores. Los azúcares reductores (aldosas y cetosas) son hemiacetales y mutarrotan. Los azúcares no reductores (glicósidos) son acetales y no mutarrotan.

PROBLEMA 23-24

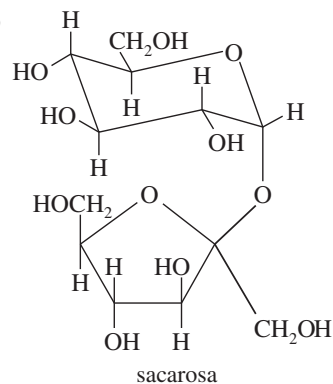
¿Cuáles de los siguientes son azúcares reductores? Comente sobre el nombre común sacarosa para el azúcar de mesa.

- (a) metil- α -D-galactopiranosido (b) β -L-idopiranososa (una aldohexosa)
(c) α -D-alopiranososa (d) etil- β -D-ribofuranósido

(e)



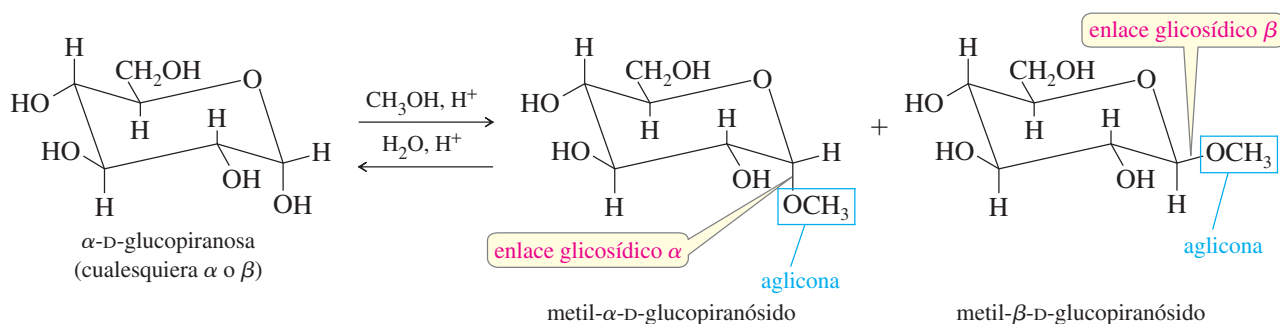
(f)



PROBLEMA 23-25

Dibuje las estructuras de los compuestos nombrados en los incisos (a), (c) y (d) del problema 23-24. La alosa es el epímero C3 de la glucosa y la ribosa es el epímero C2 de la arabinosa.

Formación de glicósidos Recuerde que los aldehídos y las cetonas se convierten en acetales por medio del tratamiento con un alcohol y una traza de un catalizador ácido (sección 18-18). Estas condiciones también convierten las aldosas y cetosas a los acetales que llamamos glicósidos. Sin importar el anómero usado como material inicial, se forman ambos anómeros del glicósido (como una mezcla en equilibrio) en estas condiciones ácidas. Predomina el anómero más estable. Por ejemplo, la reacción catalizada por un ácido de la glucosa con metanol forma una mezcla de metil glicósidos.



Como otros acetales, los glicósidos son estables en condiciones básicas, pero se hidrolizan en un ácido acuoso a un azúcar libre y un alcohol. Los glicósidos son estables con reactivos básicos y en disoluciones básicas.

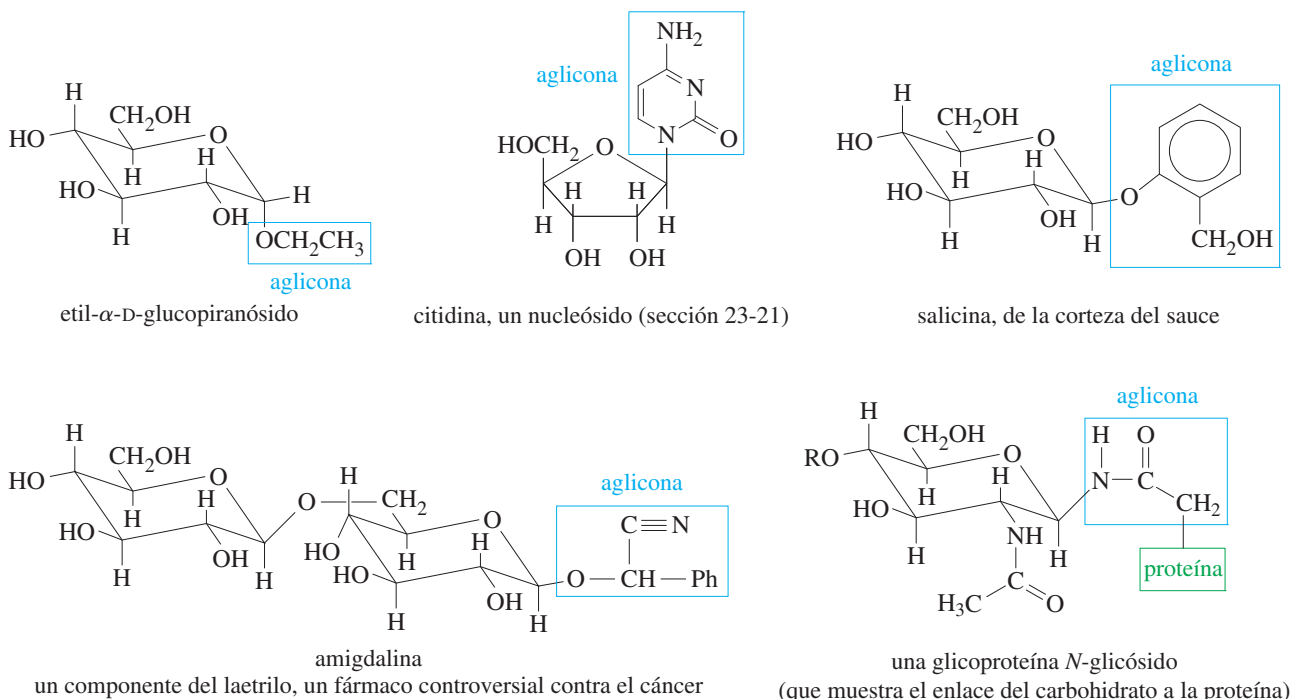


FIGURA 23-13

Agliconas. Al grupo enlazado al carbono anomérico de un glicósido se le llama aglicona. Algunas agliconas están enlazadas a través de un átomo de oxígeno (un acetal verdadero), y otras están enlazadas a través de otros átomos como el nitrógeno (un aminoglicósido).

Una **aglicona** es el grupo enlazado al átomo de carbono anomérico de un glicósido. Por ejemplo, el metanol es la aglicona en el metil glicósido. Muchas agliconas están enlazadas a través de un átomo de oxígeno, pero otras están enlazadas a través de un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo. La figura 23-13 muestra las estructuras de algunos glicósidos con agliconas interesantes.

Los disacáridos y los polisacáridos son glicósidos en los que el alcohol que forma el enlace al glicósido es un grupo —OH de otro monosacárido. En las secciones 23-18 y 23-19 consideraremos los disacáridos y los polisacáridos.

PROBLEMA 23-26

El mecanismo de formación de glicósidos es el mismo que la segunda parte del mecanismo para la formación de acetales. Proponga un mecanismo para la formación del metil- β -D-glucopiranosido.

PROBLEMA 23-27

Muestre los productos que resultan de la hidrólisis de la amigdalina en ácido diluido. ¿Puede sugerir por qué la amigdalina podría ser tóxica para las células tumorosas (y posiblemente otras)?

PROBLEMA 23-28

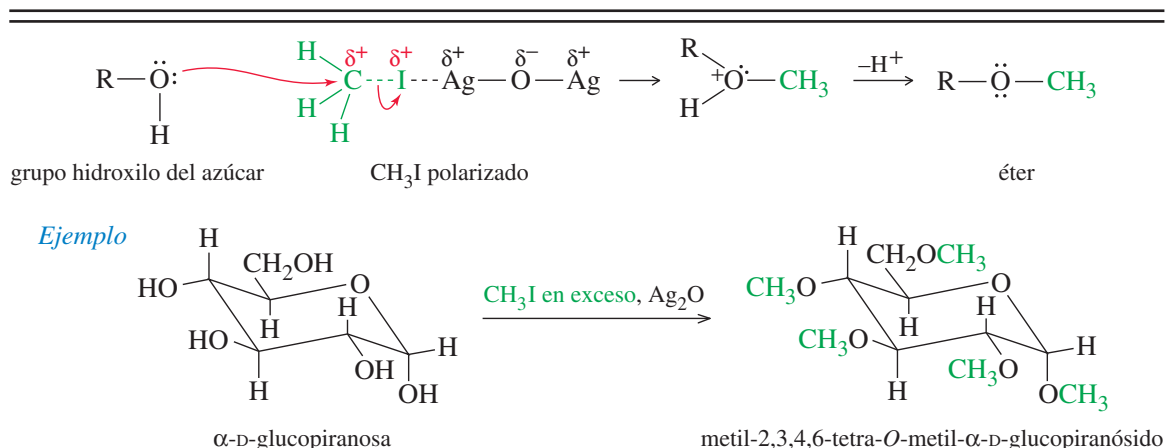
El tratamiento de cualquier anómero de la fructosa con etanol en exceso en presencia de una traza de HCl forma una mezcla de los anómeros α y β del etil-D-fructofuranósido. Dibuje las materias primas, los reactivos y los productos para esta reacción. Encierre en un círculo la aglicona en cada producto.

Muchos diabéticos tienen niveles de glucosa en la sangre elevados desde hace mucho tiempo. En la forma de cadena abierta, la glucosa se condensa con los grupos amino de las proteínas. Esta glicosilación de las proteínas puede ocasionar algunos efectos crónicos de la diabetes.

Debido a que contienen varios grupos hidroxilo, los azúcares son muy solubles en agua y bastante insolubles en disolventes orgánicos. Es difícil volver a cristalizar los azúcares a partir del agua debido a que con frecuencia forman jarabes supersaturados como la miel y las melazas. Si se alquilan los grupos hidroxilo para formar éteres, los azúcares se comportan como compuestos orgánicos más sencillos. Los éteres son solubles en disolventes orgánicos y se purifican con más facilidad por medio de la recrystalización y métodos cromatográficos sencillos.

23-12

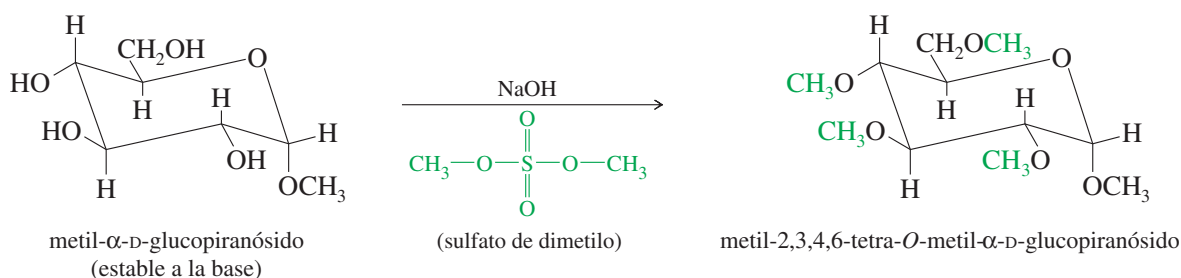
Formación de éteres y ésteres

**FIGURA 23-14**

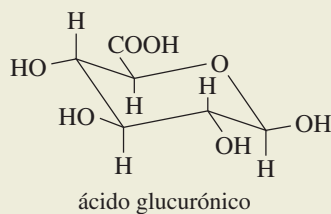
Formación de éteres metílicos. El tratamiento de una aldosa o una cetosa con yoduro de metilo y óxido de plata forma éteres completamente metilados. Si se controlan con cuidado las condiciones, se mantiene la estereoquímica en el carbono anomérico.

El tratamiento de un azúcar con yoduro de metilo y óxido de plata convierte sus grupos hidroxilos a éteres metílicos. El óxido de plata polariza el enlace $\text{H}_3\text{C}-\text{I}$, haciendo al carbono metílico muy electrofílico. El ataque por el grupo $-\text{OH}$ del carbohidrato, seguido por la desprotonación, forma el éter. La figura 23-14 muestra que el grupo hidroxilo anomérico también se convierte a un éter. Si las condiciones se controlan con cuidado, el enlace $\text{C}-\text{O}$ del hemiacetal no se rompe y la configuración en el carbono anomérico se conserva.

La síntesis de éteres de Williamson es el método más común para la formación de éteres sencillos, pero involucra un ion alcóxido muy básico. En estas condiciones básicas, un azúcar sencillo se isomerizaría y se descompondría. Puede usarse un método de Williamson modificado si se convierte primero el azúcar a un glicósido (por medio del tratamiento con un alcohol y un catalizador ácido). El glicósido es un acetal, estable a la base. El tratamiento de un glicósido con hidróxido de sodio y yoduro de metilo o sulfato de dimetilo forma el carbohidrato metilado.



La oxidación de la glucosa en el C6 produce ácido glucurónico. Un método común para la metabolización de fármacos en el cuerpo es adicionar ácido glucurónico. El derivado del glucurónido resultante es soluble en agua y excretado con facilidad en la orina.

**PROBLEMA 23-29**

Proponga un mecanismo para la metilación de cualquiera de los grupos hidroxilo del metil- $\alpha\text{-D-glucopiranosido}$, usando NaOH y sulfato de dimetilo.

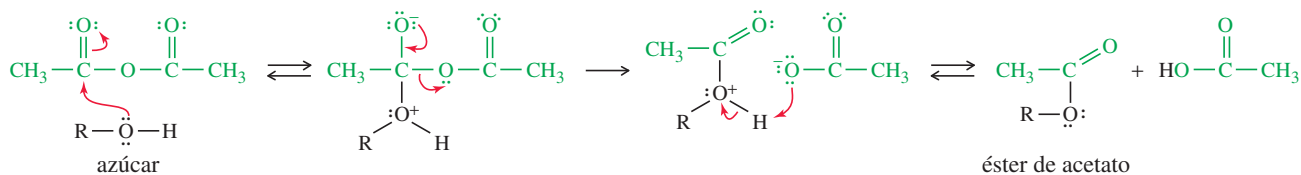
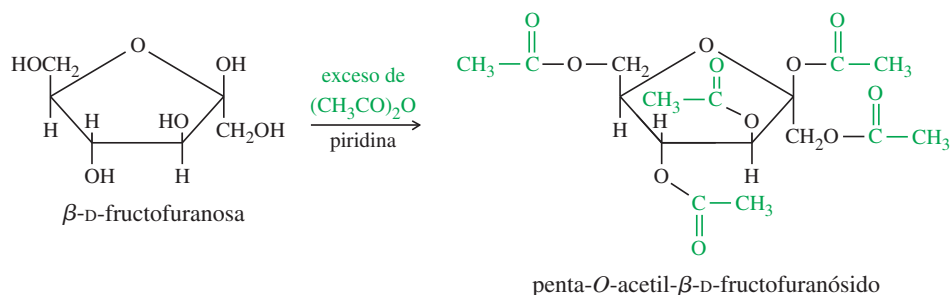
PROBLEMA 23-30

Dibuje el producto esperado de la reacción de los siguientes azúcares con yoduro de metilo y óxido de plata.

(a) $\alpha\text{-D-fructofuranosa}$

(b) $\beta\text{-D-galactopiranososa}$

Formación de ésteres Otra manera de convertir azúcares en derivados fáciles de manejar es acilar los grupos hidroxilo para formar ésteres. Los ésteres de azúcares se cristalizan y purifican rápidamente y se disuelven en disolventes orgánicos comunes. El tratamiento con anhídrido acético y piridina (como un catalizador básico moderado) convierte los grupos hidroxilo del

**Ejemplo****FIGURA 23-15**

Formación de ésteres de acetato. El anhídrido acético y la piridina convierten todos los grupos hidroxilo de un azúcar a ésteres de acetato. La estereoquímica en el carbono anomérico por lo general se conserva.

azúcar a ésteres de acetato, como se muestra en la figura 23-15. Esta reacción acetila todos los grupos hidroxilo, incluyendo el del hemiacetal en el carbono anomérico. El enlace anomérico C—O no se rompe en la acilación, y la estereoquímica del átomo de carbono anomérico por lo general se conserva. Si iniciamos con un anómero α puro o un anómero β puro, el producto es el acetato del anómero correspondiente.

PROBLEMA 23-31

Prediga los productos formados cuando los siguientes azúcares reaccionan con anhídrido acético y piridina.

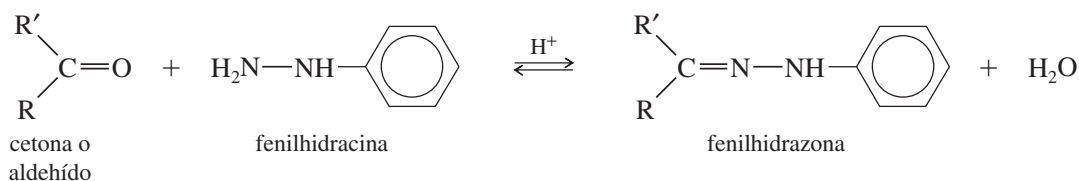
(a) α -D-glucopiranosas

(b) β -D-ribofuranosa

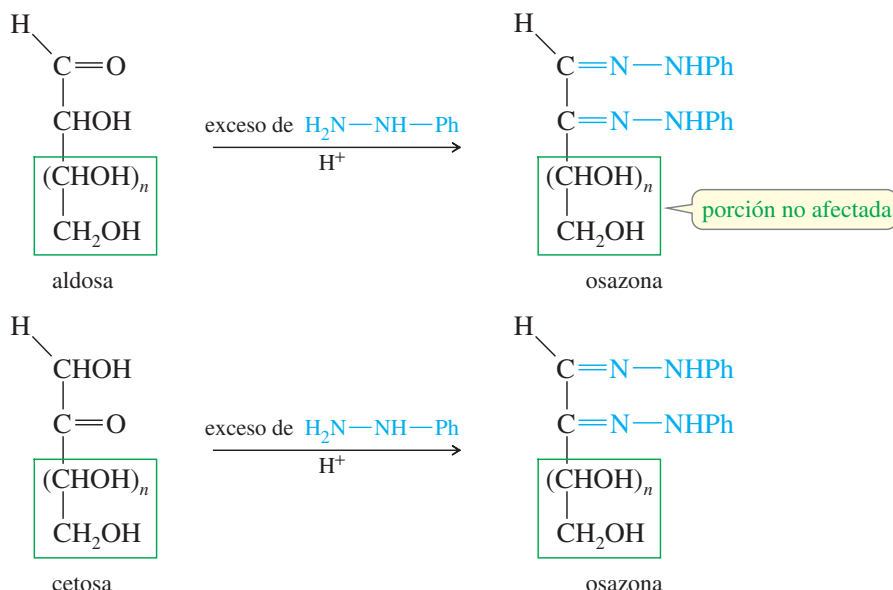
Antes de la espectroscopia, una de las mejores maneras de identificar cetonas y aldehídos era la conversión a hidrazonas cristalinas, especialmente fenilhidrazonas y 2,4-dinitrofenilhidrazonas (sección 18-17). En su trabajo exploratorio sobre las estructuras de los azúcares, Emil Fischer formó y usó derivados de fenilhidrazona. De hecho, el uso constante de la fenilhidracina provocó finalmente la muerte de Fischer en 1919 por envenenamiento crónico con fenilhidracina.

23-13

Reacciones con fenilhidracina: formación de osazonas



Sin embargo, los azúcares no forman los derivados de fenilhidrazona sencillos que podríamos esperar. Dos moléculas de fenilhidracina se condensan con cada molécula del azúcar para formar una **osazona**, en la que el C1 y el C2 se han convertido en fenilhidrazonas. El término *osazona* se deriva del sufijo *-osa* de un azúcar y la última mitad de la palabra *hidrazona*. La mayoría de las osazonas se cristalizan con facilidad, con puntos de fusión bien definidos. Los puntos de fusión de los derivados de osazona proveen pistas valiosas para la identificación y comparación de azúcares.



Consejo para resolver problemas

Si dos aldosas forman la misma osazona, son epímeros C2.
Si una aldosa y una cetosa forman la misma osazona, tienen la misma estructura en todos los carbonos excepto en C1 y C2.

En la formación de una osazona, el C1 y el C2 se convierten a fenilhidrazonas. Por tanto, una cetosa forma la misma osazona que su aldosa relacionada. También observe que la estereoquímica en el C2 se pierde en la fenilhidrazona. Por tanto, los epímeros C2 forman la misma osazona.

PROBLEMA 23-32

- Muestre que la D-glucosa, la D-manosa y la D-fructosa forman la misma osazona. Muestre la estructura y la estereoquímica de esta osazona.
- La D-talosa es una aldohexosa que forma la misma osazona que la D-galactosa. Dé la estructura de la D-talosa y dé la estructura de su osazona.

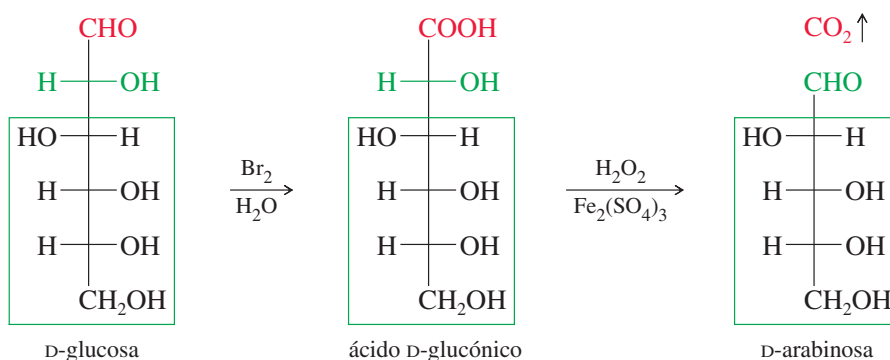
23-14

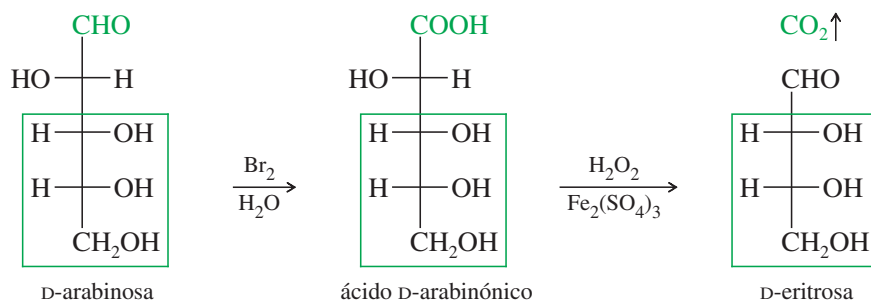
Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff

En nuestra explicación de los azúcares D y L, mencionamos de manera breve un método para el acortamiento de la cadena de una aldosa eliminando el carbono del aldehído en la parte superior de la proyección de Fischer. A tal reacción, de eliminación de uno de los átomos de carbono, se le llama **degradación**.

El método más común usado para acortar cadenas de azúcares es la **degradación de Ruff**, desarrollada por Otto Ruff, un químico alemán prominente de principios del siglo XX. La degradación de Ruff es un proceso en dos etapas que comienza con una oxidación por agua de bromo de la aldosa a su ácido aldónico. El tratamiento del ácido aldónico con peróxido de hidrógeno y sulfato férrico oxida el grupo carboxilo a CO_2 y forma una aldosa con un átomo de carbono menos. La degradación de Ruff se usa principalmente para la determinación de la estructura y la síntesis de azúcares nuevos.

Degradación de Ruff



**PROBLEMA 23-33**

Muestre que la degradación de Ruff de la D-manosa forma la misma aldopentosa (D-arabinosa) que la D-glucosa.

PROBLEMA 23-34

La D-lixosa se forma por medio de la degradación de Ruff de la galactosa. Dé la estructura de la D-lixosa. La degradación de Ruff de la D-lixosa forma D-treosa. Dé la estructura de la D-treosa.

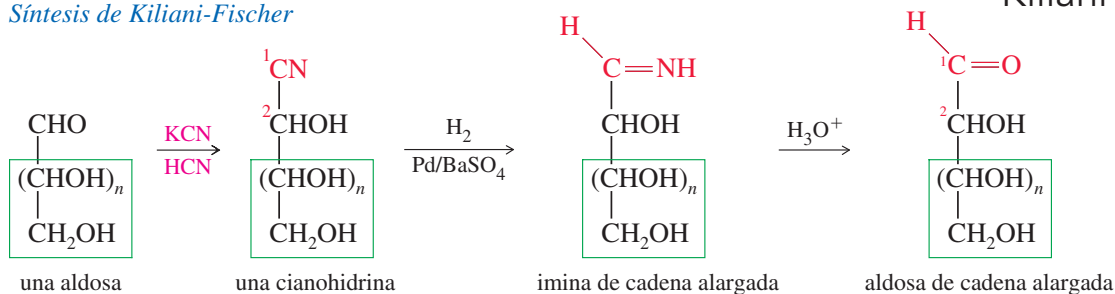
PROBLEMA 23-35

La D-altrosa es una aldohexosa. La degradación de Ruff de la D-altrosa forma la misma aldopentosa que la degradación de la D-alosa, el epímero C3 de la glucosa. Dé la estructura de la D-altrosa.

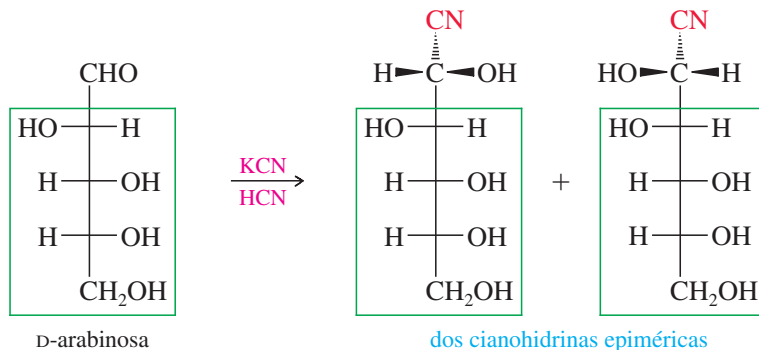
La **síntesis de Kiliani-Fischer** alarga la cadena de carbonos de una aldosa adicionando un átomo de carbono al extremo del aldehído de la aldosa. El resultado de este proceso es un azúcar de cadena alargada con un nuevo átomo de carbono en el C1 y el antiguo grupo aldehído (el antiguo C1) ahora en el C2. Esta síntesis es útil para determinar la estructura de los azúcares existentes y para la síntesis de azúcares nuevos.

23-15

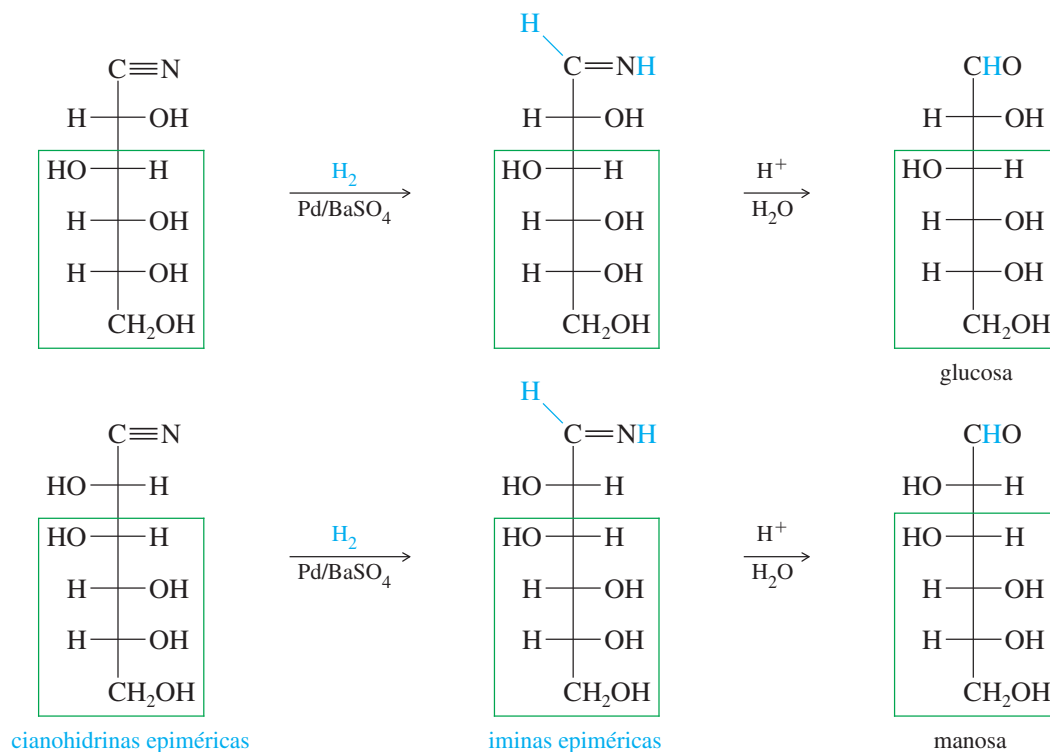
Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

Síntesis de Kiliani-Fischer

El átomo de carbono del aldehído se vuelve asimétrico en el primer paso, la formación de la cianohidrina. El resultado son dos cianohidrinas epiméricas. Por ejemplo, la D-arabinosa reacciona con HCN para formar las siguientes cianohidrinas.



La hidrogenación acuosa de estas cianohidrinas forma dos iminas, las cuales se hidrolizan rápidamente a aldehídos. Con el fin de evitar la sobre-reducción, se usa un catalizador envenenado de paladio sobre sulfato de bario para la hidrogenación.



La síntesis de Kiliani-Fischer logra lo opuesto de la degradación de Ruff. La degradación de Ruff de cualquiera de los dos epímeros C2 forma la misma aldosa acortada, y la síntesis de Kiliani-Fischer convierte esta aldosa acortada de vuelta a una mezcla de los mismos dos epímeros C2. Por ejemplo, la glucosa y la manosa experimentan la degradación de Ruff para formar arabinosa. De manera inversa, la síntesis de Kiliani-Fischer convierte la arabinosa a una mezcla de glucosa y manosa.

PROBLEMA 23-36

La degradación de Ruff de la D-arabinosa forma D-eritrosa. La síntesis de Kiliani-Fischer convierte la D-eritrosa a una mezcla de D-arabinosa y D-ribosa. Dibuje estas reacciones y dé la estructura de la D-ribosa.

PROBLEMA 23-37

La *degradación de Wohl*, una alternativa para la degradación de Ruff, es casi la inversa de la síntesis de Kiliani-Fischer. El grupo carbonilo de la aldosa se convierte a la oxima, la cual es deshidratada por anhídrido acético al nitrilo (una cianohidrina). La formación de la cianohidrina es reversible y una hidrólisis básica permite que la cianohidrina pierda el HCN. Usando la siguiente secuencia de reactivos, dé las ecuaciones para las reacciones individuales en la degradación de Wohl de la D-arabinosa a D-eritrosa. No se requieren los mecanismos.

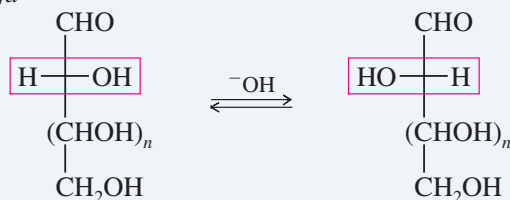
(1) hidrócloruro de hidroxilamina (2) anhídrido acético (3) ^-OH , H_2O

RESUMEN Reacciones de los azúcares

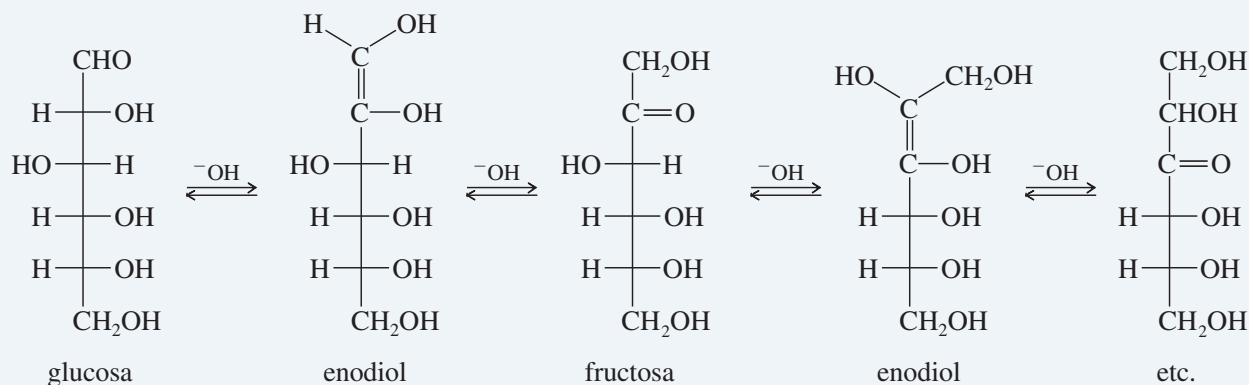
1. Reordenamientos no deseados catalizados por una base (sección 23-8)

Debido a estas reacciones secundarias, rara vez se usan reactivos básicos con azúcares.

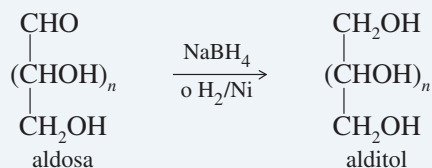
a. Epimerización del carbono α



b. Reordenamiento a un enodiol

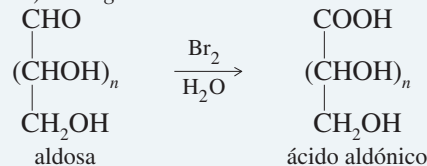


2. Reducción (sección 23-9)

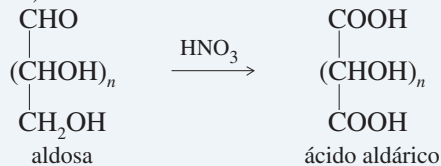


3. Oxidación (sección 23-10)

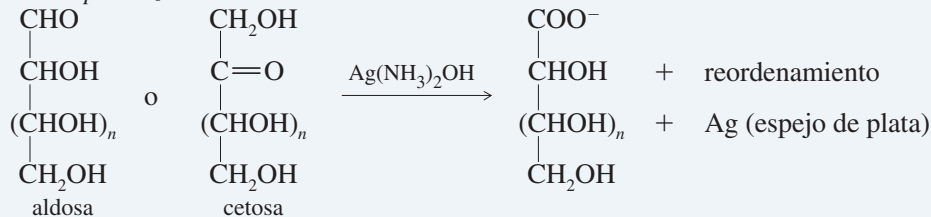
a. A ácidos aldónicos (ácidos glicónicos) con agua de bromo



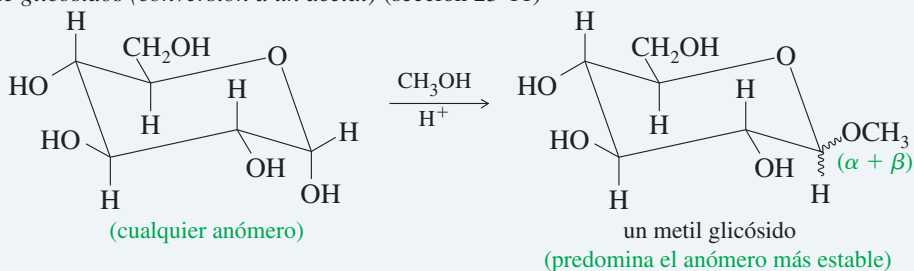
b. A ácidos aldáricos (ácidos glicáricos) con ácido nítrico



c. Prueba de Tollens para azúcares reductores

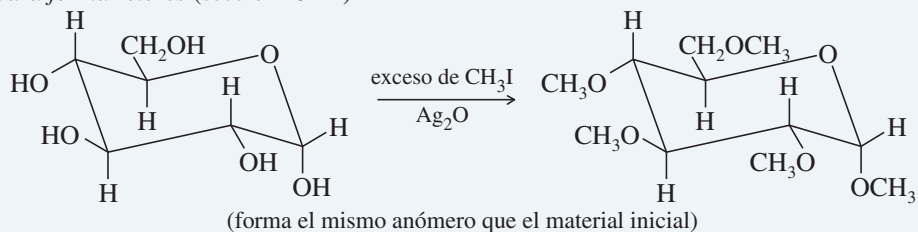


4. Formación de glicósidos (conversión a un acetal) (sección 23-11)

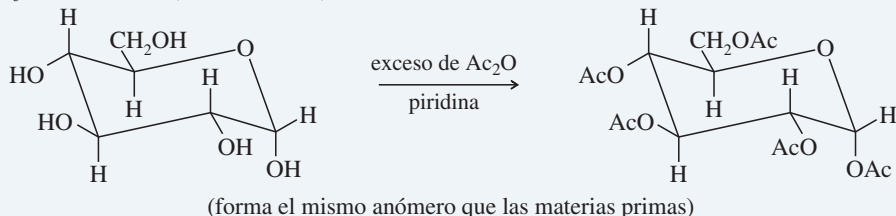


(Continúa)

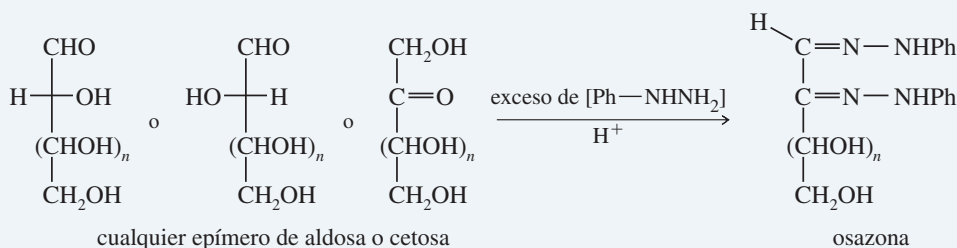
5. Alquilación para formar éteres (sección 23-12)



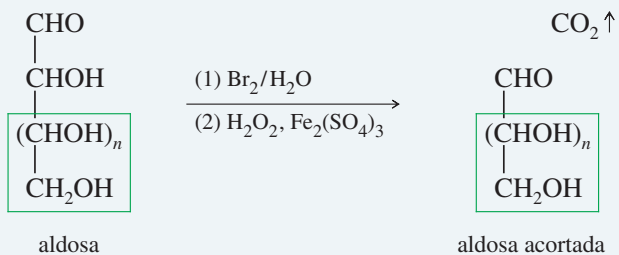
6. Acilación para formar ésteres (sección 23-12)



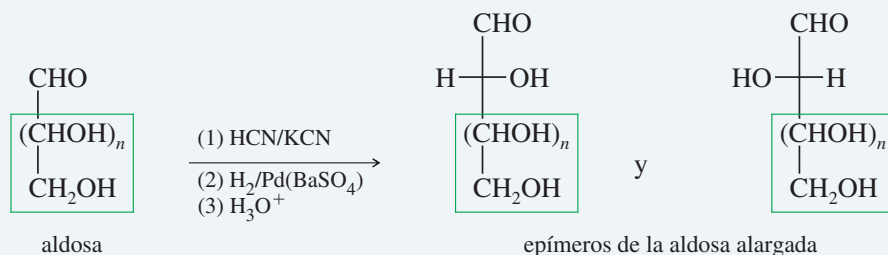
7. Formación de osazonas (sección 23-13)



8. Degradación de Ruff (sección 23-14)



9. Síntesis de Kiliani-Fischer (sección 23-15)



23-16

Comprobación de Fischer de la configuración de la glucosa

Considerando la complejidad estereoquímica de los azúcares, es sorprendente que Emil Fischer determinara las estructuras de la glucosa y otras aldohexosas en 1891, sólo 14 años después de que se haya propuesto la estructura tetraédrica del carbono. Fischer recibió el premio Nobel por su trabajo en 1902. Gran parte de la comprobación de Fischer se usó en las reacciones de los carbohidratos que hemos estudiado, junto con algún razonamiento ingenioso acerca de la simetría y la disimetría de los productos resultantes. Usaremos el trabajo de Fischer con la glucosa como un ejemplo elegante de estas reacciones, mostrando la determinación de la estereoquímica compleja por medio del uso ingenioso de métodos sencillos.

En 1891 no existían métodos para la determinación de la configuración absoluta de las moléculas, por lo que Fischer no pudo saber qué enantiómero era el de origen natural. Supuso que el grupo —OH en el C2 de un (+)-gliceraldehído (y en el carbono asimétrico en la parte inferior de la familia D de los azúcares) está a la derecha en la proyección de Fischer. Con el tiempo, se demostró que esta suposición era correcta, pero todo su razonamiento se habría aplicado a los otros enantiómeros si su suposición hubiera sido incorrecta.

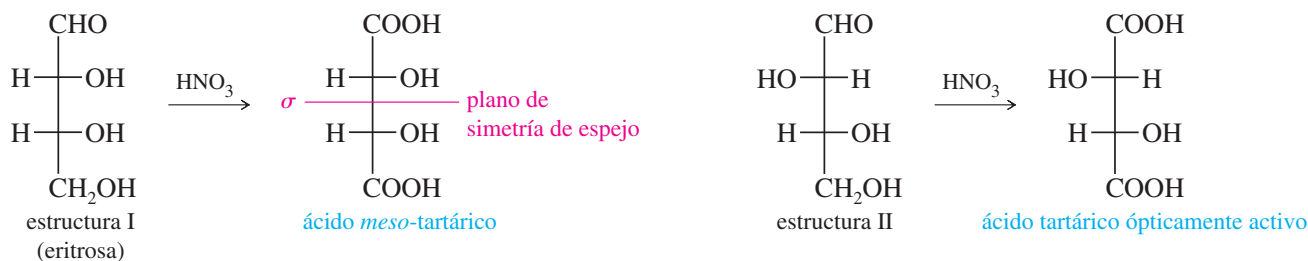
Fischer había realizado varias pruebas químicas sobre la glucosa y había usado la degradación de Ruff para degradarla al D-(+)-gliceraldehído. Sabía que la glucosa es una aldosa y que tiene seis átomos de carbono; por tanto, los ocho miembros de la familia D de las aldohexosas (figura 23-3) son las estructuras posibles. Fischer usó cuatro evidencias principales para determinar cuáles de estas estructuras corresponden a la glucosa. Consideraremos las cuatro evidencias de manera individual y estudiaremos la información obtenida a partir de cada una.

EVIDENCIA 1: en la degradación de Ruff, la glucosa y la manosa forman la misma aldopentosa: D-(–)-arabinosa.

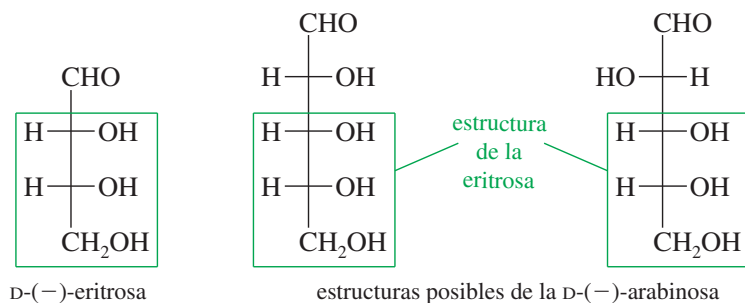
Esta evidencia sugiere que la glucosa y la manosa son epímeros C2, una hipótesis que confirmó tratándolas con fenilhidracina y mostrando que la glucosa y la manosa forman la misma osazona. Incluso más importante, esta información relaciona la estructura de la glucosa con la estructura más sencilla de la arabinosa, la aldopentosa de cadena acortada.

EVIDENCIA 2: en la degradación de Ruff, la D-(–)-arabinosa forma la aldotetrosa D-(–)-eritrosa. Mediante tratamiento con ácido nítrico, la eritrosa forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, el ácido *meso*-tartárico.

La D-eritrosa, obtenida a partir de la degradación de Ruff de una D-aldopentosa, debe ser una D-aldotetrosa. Sólo existen dos D-aldotetrosas, marcadas a continuación como estructuras I y II. La oxidación con ácido nítrico de la estructura I forma un producto meso simétrico, pero la estructura II forma un producto ópticamente activo.

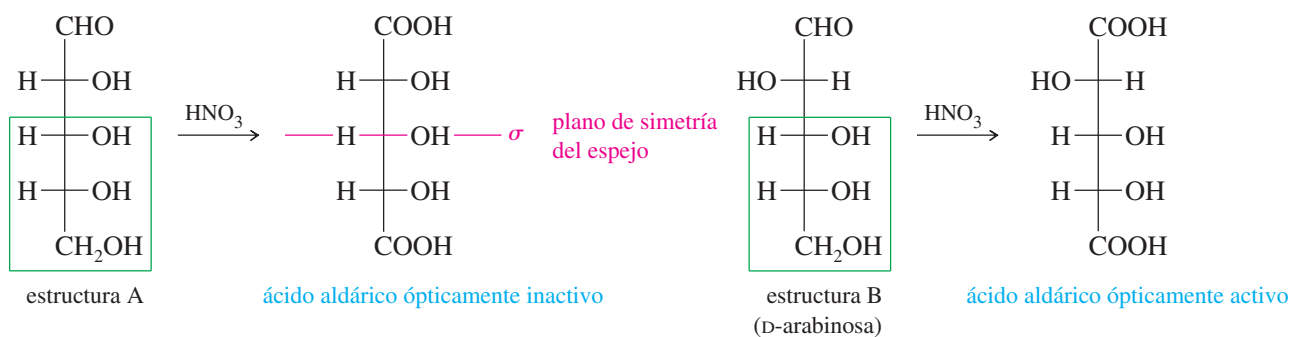


Debido a que la oxidación de la D-eritrosa forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, la eritrosa debe corresponder a la estructura I. La estructura I formaría el ácido *meso*-tartárico cuando se oxida a un ácido aldárico. La D-arabinosa debe ser una de las dos estructuras epiméricas que se degradarían a esta estructura para la D-eritrosa.

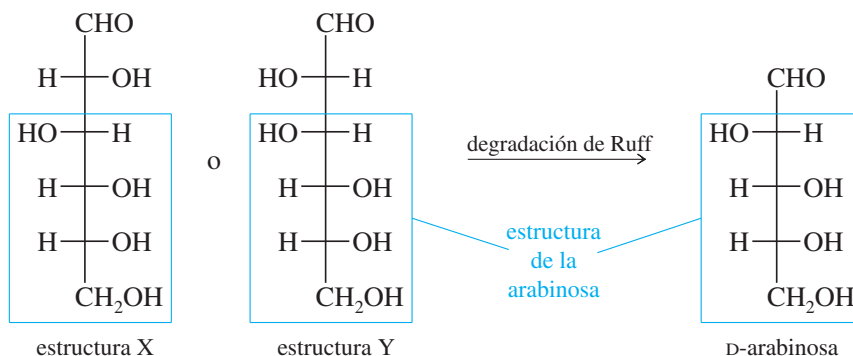


EVIDENCIA 3: en la oxidación con ácido nítrico, la D-(–)-arabinosa forma un ácido aldárico ópticamente activo.

De las dos estructuras posibles para la D-arabinosa (más adelante), sólo la segunda se oxidaría para formar un ácido aldárico ópticamente activo. La estructura B debe ser la arabinosa.

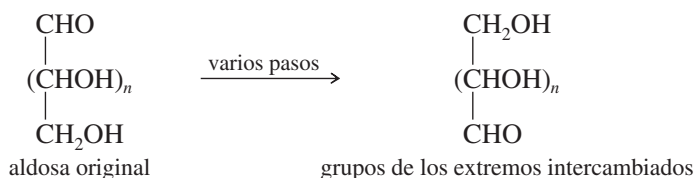


Dado que la glucosa y la manosa se degradan a arabinosa, las estructuras X y Y mostradas a continuación deben ser la glucosa y la manosa. Sin embargo, en este punto, es imposible decir cuál estructura es la glucosa y cuál es la manosa.

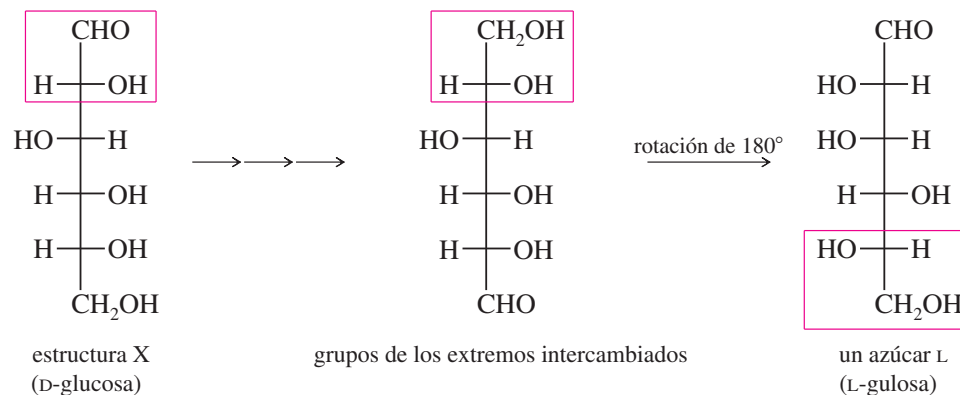


EVIDENCIA 4: cuando los grupos —CHO y $\text{—CH}_2\text{OH}$ de la D-manosa se intercambian, el producto sigue siendo D-manosa. Cuando los grupos —CHO y $\text{—CH}_2\text{OH}$ de la D-glucosa se intercambian, el producto es un azúcar L no natural.

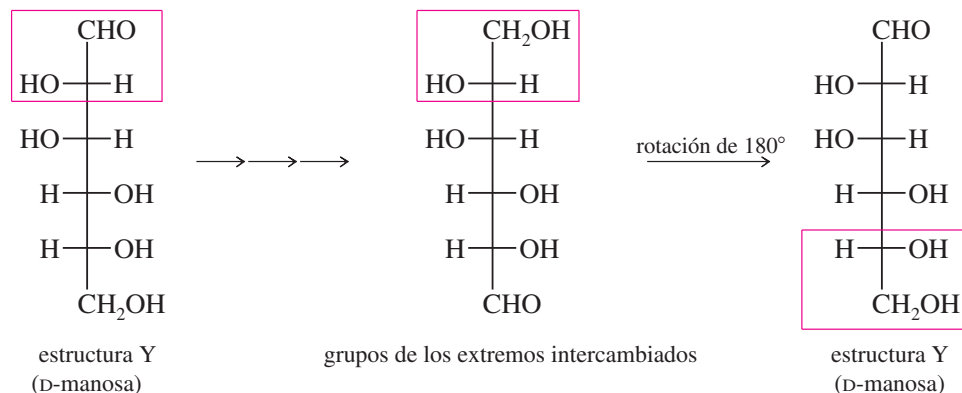
Fischer había desarrollado un método ingenioso para convertir el grupo aldehído de una aldosa en un alcohol mientras se convierte el grupo alcohol terminal a un aldehído. De hecho, esta síntesis intercambia los dos grupos extremos de la cadena de la aldosa.



Si los dos grupos en los extremos de la estructura X se intercambian, el producto de hecho parece extraño. Recuerde que podemos rotar a 180° una proyección de Fischer; cuando hacemos esto, se vuelve evidente que el producto es un azúcar inusual de la serie L (L-gulosa). La estructura X deber ser la D-glucosa.



La estructura Y forma un azúcar D cuando se intercambian sus grupos de los extremos. De hecho, una rotación de 180° muestra que el producto del intercambio de los grupos de los extremos en la estructura Y ; forma de vuelta la estructura original! La estructura Y debe ser la D-manosa.



Este tipo de razonamiento puede usarse para determinar las estructuras de todas las demás aldosas. Los problemas 23-38 y 23-39 le darán alguna práctica en la determinación de las estructuras de los azúcares.

PROBLEMA 23-38

Al tratarse con fenilhidracina, las aldohexosas **A** y **B** formaron la misma osazona. En el tratamiento con ácido nítrico tibio, **A** forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, pero el azúcar **B** forma un ácido aldárico ópticamente activo. Los azúcares **A** y **B** se degradan a la aldopentosa **C**, la cual forma un ácido aldárico ópticamente activo en el tratamiento con ácido nítrico. La aldopentosa **C** se degrada a la aldotetrosa **D**, la cual forma un ácido tartárico ópticamente activo cuando se trata con ácido nítrico. La aldotetrosa **D** se degrada a (+)-gliceraldehído. Deduzca las estructuras de los azúcares **A**, **B**, **C** y **D**, y use la figura 23-3 para determinar los nombres correctos de estos azúcares.

PROBLEMA 23-39

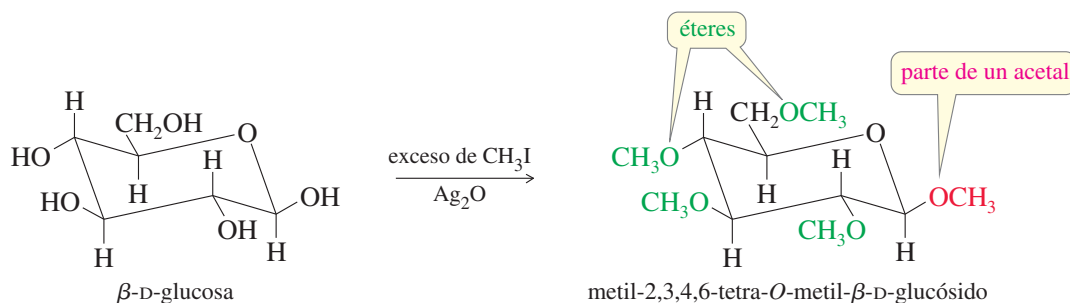
La aldosa **E** es ópticamente activa, pero el tratamiento con borohidruro de sodio la convierte a un alditol ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **E** forma **F**, cuyo alditol es ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **F** forma un D-gliceraldehído ópticamente activo. Dé las estructuras y los nombres de **E** y **F**, y sus alditos ópticamente inactivos.

Consejo para resolver problemas

Al resolver este tipo de problema, con frecuencia es más sencillo comenzar con la estructura más pequeña mencionada (con frecuencia el gliceraldehído) y trabajar a la inversa estructuras mayores. Escriba todas las estructuras posibles y use las evidencias para eliminar las erróneas.

Si usamos métodos similares al de Fischer, podemos resolver la forma de cadena abierta de cualquier monosacárido. Sin embargo, como hemos visto los monosacáridos existen principalmente como hemiacetales cíclicos de piranosa o furanosa. Estos hemiacetales están en equilibrio con las formas de cadena abierta, por lo que los azúcares pueden reaccionar como hemiacetales como cetonas y aldehídos. ¿Cómo podemos congelar este equilibrio y determinar el tamaño de anillo óptimo para cualquier azúcar? Sir Walter Haworth (inventor de la proyección de Haworth) utilizó química sencilla para determinar la estructura de piranosa de la glucosa en 1926

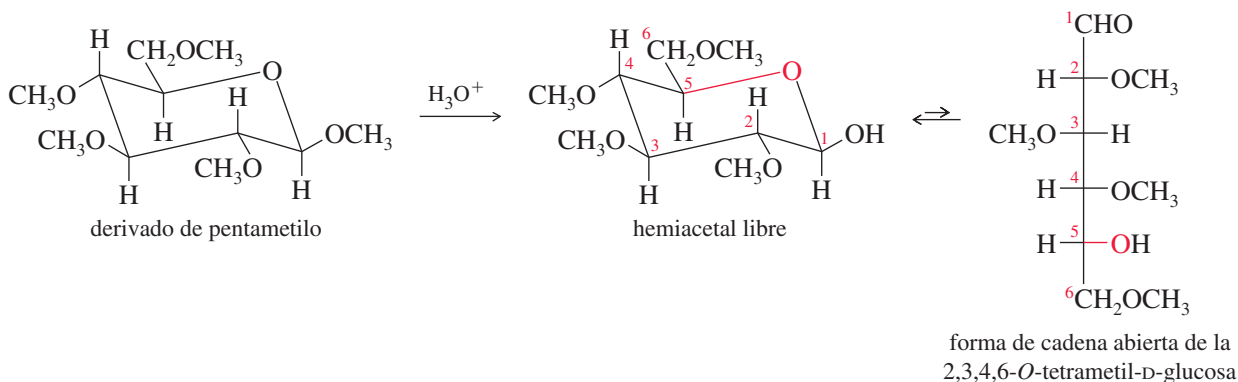
La glucosa se convierte a un derivado de pentametilato por medio del tratamiento con yoduro de metilo y óxido de plata (sección 23-12). Sin embargo, los cinco grupos metilo no son iguales. Cuatro son éteres metílicos, pero uno es el grupo metilo glicosídico de un acetal.



23-17

Determinación del tamaño del anillo; ruptura de los azúcares por ácido peryódico

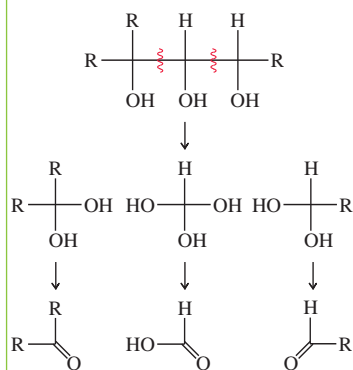
Los acetales son hidrolizados con facilidad por el ácido diluido, pero los éteres son estables en estas condiciones. El tratamiento del derivado de la pentametil glucosa con ácido diluido sólo hidroliza el grupo metilo del acetal. Haworth determinó que el grupo hidroxilo libre está en el C5 del éter hidrolizado, mostrando que la forma cíclica de la glucosa es una piranosa.



Consejo

para resolver
problemas

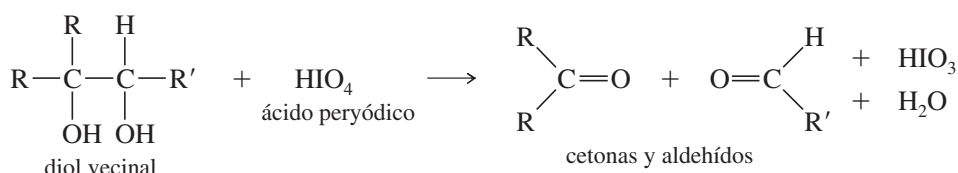
El ácido peryódico rompe cada enlace carbono-carbono que une dos átomos de carbono en el que ambos tienen grupos OH. A medida que rompe estos enlaces, reemplaza mentalmente cada enlace roto con un grupo OH en cualquier extremo. Cualquier carbono con dos grupos OH perderá agua y se volverá un grupo carbonilo.



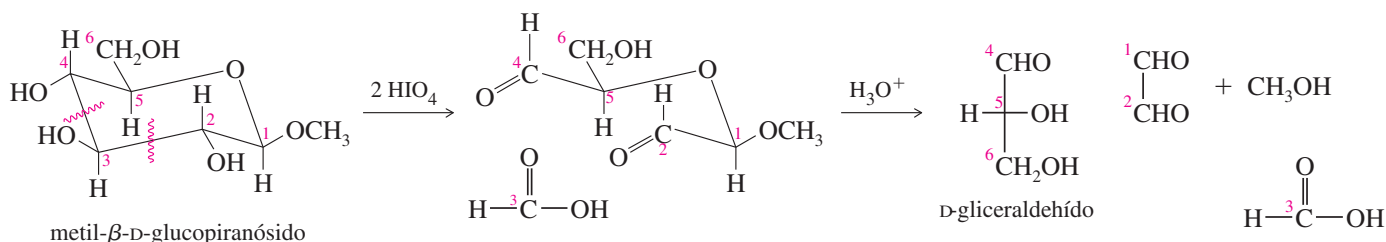
PROBLEMA 23-40

- Muestre el producto que resulta cuando se trata la fructosa con un exceso de yoduro de metilo y óxido de plata.
- Muestre qué sucede cuando se hidroliza el producto del inciso (a) usando ácido diluido.
- Muestre qué implican los resultados de los incisos (a) y (b) acerca de la estructura de hemiacetal de la fructosa.

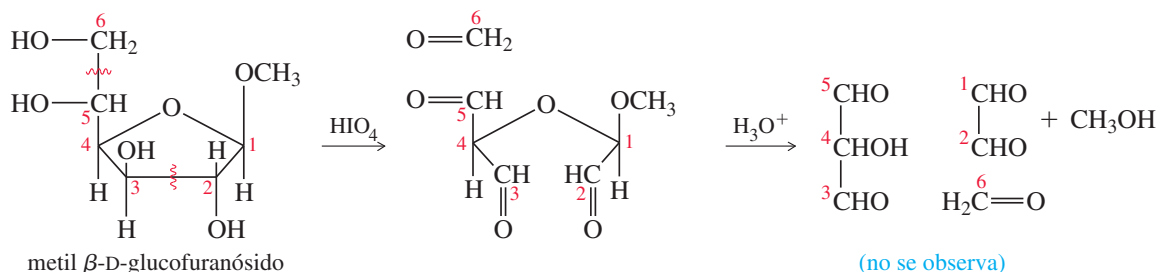
Ruptura de los carbohidratos por ácido peryódico Otros métodos usados para determinar el tamaño de los anillos de los carbohidratos es la ruptura por medio del ácido peryódico. Recuerde que el ácido peryódico rompe los dioles vecinales para formar dos compuestos carbonílicos, cetonas o aldehídos, dependiendo de la sustitución del reactivo (sección 11-11B).



Debido a que los grupos éter y acetal no son afectados, la ruptura por ácido peryódico de un glicósido puede ayudar a determinar el tamaño del anillo. Por ejemplo, la oxidación con ácido peryódico del metil-β-D-glucopiranosido forma los siguientes productos. La estructura del fragmento que contiene C4, C5 y C6 implica que el glicósido original era un anillo de seis miembros enlazados a través del átomo de oxígeno en el C5.



Por otro lado, si la glucosa fuera una furanosa (anillo de cinco miembros), la ruptura por ácido peryódico formaría un conjunto de productos completamente distinto. Debido a que la glucosa en realidad existe como una piranosa (anillo de seis miembros), estos productos no se observan.



PROBLEMA 23-41

- Dibuje la reacción del metil- β -D-fructofuranósido con ácido peryódico y prediga los productos.
- Dibuje la estructura de un metil- β -D-fructofuranósido hipotético y prediga los productos de la oxidación con ácido peryódico.
- La reacción del metil- β -D-glucofuranósido con ácido peryódico (mostrada anteriormente) sólo forma el enantiómero D-(+) del gliceraldehído (entre otros productos). Si oxidara un glicósido de una aldohexosa con ácido peryódico y uno de los productos fuera el enantiómero L-(-) del gliceraldehído, ¿qué le indicaría eso acerca del azúcar?

Consejo para resolver problemas

La ruptura sólo ocurre entre dos átomos de carbono que comparten grupos hidroxilo.

Como hemos visto, el carbono anomérico de un azúcar puede reaccionar con el grupo hidroxilo de un alcohol para formar un acetal llamado *glicósido*. Si el grupo hidroxilo es parte de otra molécula de azúcar, entonces el producto del glicósido es un **disacárido**, un azúcar compuesto de dos unidades de monosacárido (figura 23-16).

23-18

Disacáridos

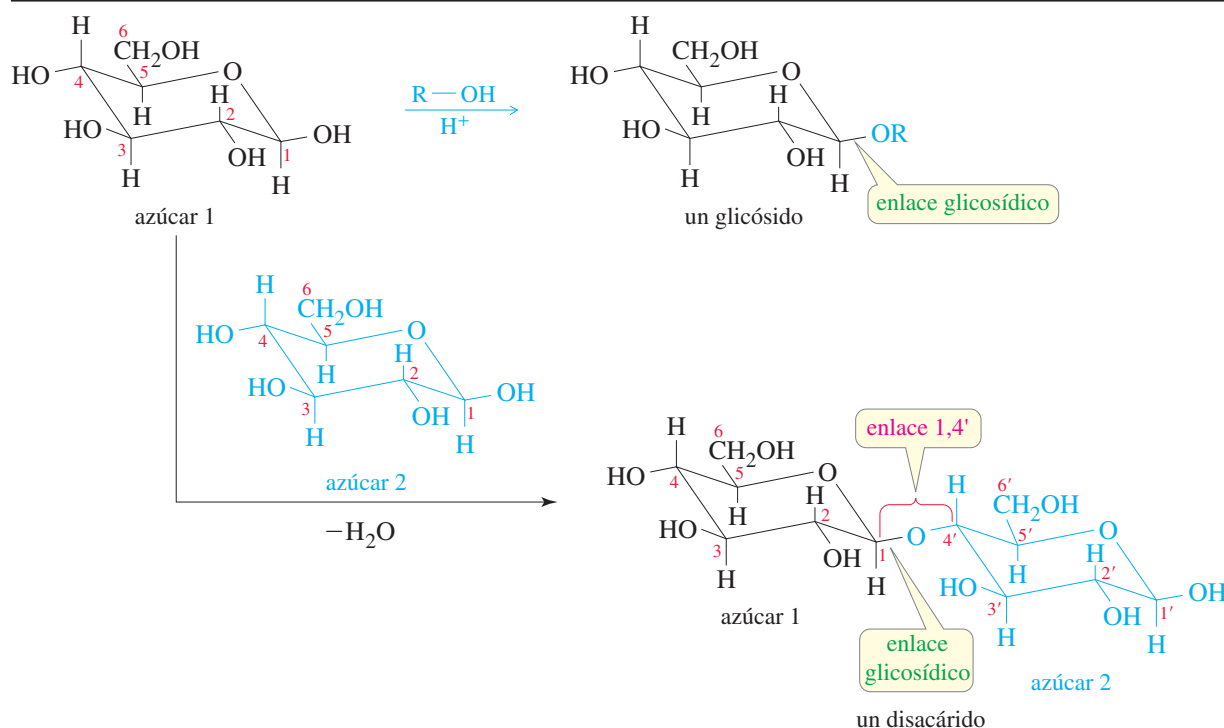


FIGURA 23-16

Disacáridos. Un azúcar reacciona con un alcohol para formar un acetal llamado glicósido. Cuando el alcohol es parte de otro azúcar, el producto es un disacárido.

En principio, el carbono anomérico puede reaccionar con *cualquiera* de los grupos hidroxilo de otro azúcar para formar un disacárido. Sin embargo, en los disacáridos de origen natural hay tres arreglos de enlace glicosídico comunes.

1. Enlace 1,4'. El carbono anomérico está enlazado al átomo de oxígeno en el C4 del segundo azúcar. El símbolo prima (') en 1,4' indica que el C4 está en el segundo azúcar.
2. Enlace 1,6'. El carbono anomérico está enlazado al átomo de oxígeno en el C6 del segundo azúcar.
3. Enlace 1,1'. El carbono anomérico del primer azúcar está enlazado a través de un átomo de oxígeno al carbono anomérico del segundo azúcar.

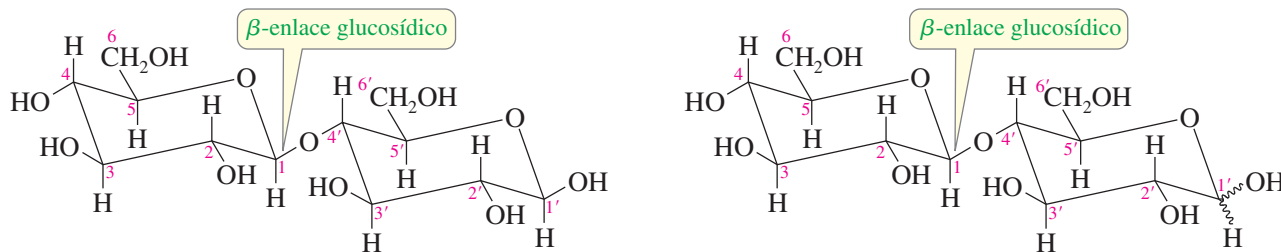
Consideraremos algunos disacáridos de estado natural con esos enlaces glicosídicos comunes.

23-18A Enlace 1,4': celobiosa, maltosa y lactosa

El enlace glicosídico más común es el enlace 1,4'. El carbono anomérico de un azúcar está enlazado al átomo de oxígeno en el C4 del segundo anillo.

Celobiosa: un enlace glicosídico: β -1,4' La celobiosa, el disacárido obtenido por medio de la hidrólisis parcial de la celulosa, contiene un enlace 1,4'. En la celobiosa, el carbono anomérico de una unidad de glucosa está enlazado a través de un enlace carbono-oxígeno ecuatorial (β) al C4 de otra unidad de glucosa. A este enlace β -1,4' de un acetal de glucosa se le llama **enlace glicosídico β -1,4'**.

Celobiosa, 4-O-(β -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa o 4-O-(β -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa



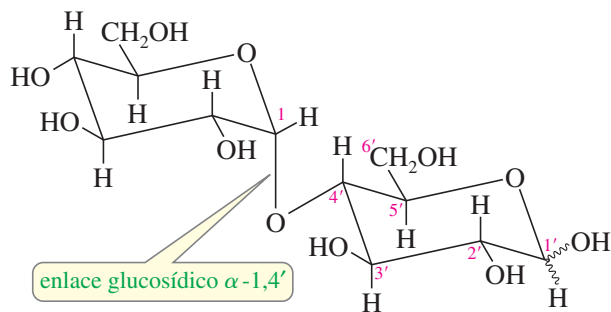
Dos maneras alternas de dibujar y nombrar la celobiosa

El nombre completo para la celobiosa, 4-O-(β -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa, da su estructura. El nombre indica que el anillo de β -D-glucopiranososa (el anillo a la derecha) está sustituido en su posición 4 por un oxígeno enlazado a un anillo de β -D-glucopiranosilo, dibujado a la izquierda. El nombre entre paréntesis indica que el sustituyente es una β -glucosa y la terminación *-silo* indica que este anillo es un glicósido. El anillo izquierdo con la terminación *-osa* es un hemiacetal y sí puede mutarrotar, mientras que el anillo derecho con la terminación *-osa* es un hemiacetal y sí puede hacerlo. Debido a que la celobiosa tiene una unidad de glucosa en la forma de hemiacetal (y por tanto está en equilibrio con su forma de aldehído de cadena abierta), es un azúcar reductor. De nuevo, la terminación *-osa* indica un azúcar reductor que mutarrota.

Los azúcares que mutarrotan con frecuencia se muestran con una línea ondulada al grupo hidroxilo anomérico libre, lo que significa que pueden existir como una mezcla en equilibrio de los dos anómeros. Sus nombres con frecuencia se dan sin especificar la estereoquímica de este grupo hidroxilo que mutarrota, como en la 4-O-(β -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa.

Maltosa: un enlace glicosídico α -1,4' La maltosa es un disacárido formado cuando se trata el almidón con germinado de cebada, llamado *malta*. Este proceso de malteado es el primer paso en la elaboración de la cerveza, que convierte los polisacáridos a disacáridos y monosacáridos que se fermentan con mayor facilidad. Como la celobiosa, la maltosa contiene un enlace glicosídico 1,4' entre dos unidades de glucosa. La diferencia en la maltosa es que la estereoquímica del enlace glicosídico es α en vez de β .

Maltosa, 4-O-(α -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa



Al igual que la celobiosa, la maltosa tiene un anillo de hemiacetal libre (a la derecha). Este hemiacetal está en equilibrio con su forma de cadena abierta y mutarrotta, y puede existir en cualquiera de las formas anoméricas α o β . Debido a que la maltosa existe en equilibrio con un aldehído de cadena abierta, se reduce con el reactivo de Tollens y la maltosa es un azúcar reductor.

PROBLEMA 23-42

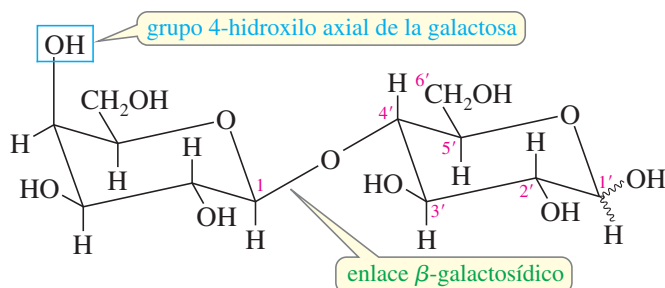
Dibuje las estructuras de los anómeros de maltosa α y β que mutarrotan individuales.

PROBLEMA 23-43

Dé una ecuación para mostrar la reducción del reactivo de Tollens por la maltosa.

Lactosa: un enlace galactosídico β -1,4' La lactosa es similar a la celobiosa, excepto que el glicósido (anillo izquierdo) en la lactosa es galactosa en vez de glucosa. La lactosa está compuesta de una unidad de galactosa y una unidad de glucosa. Los dos anillos están enlazados por medio de un enlace β -glicosídico del acetal de la galactosa a la posición 4 en el anillo de la glucosa: un **enlace galactosídico β -1,4'**.

Lactosa, 4-O-(β -D-galactopiranosil)-D-glucopiranososa



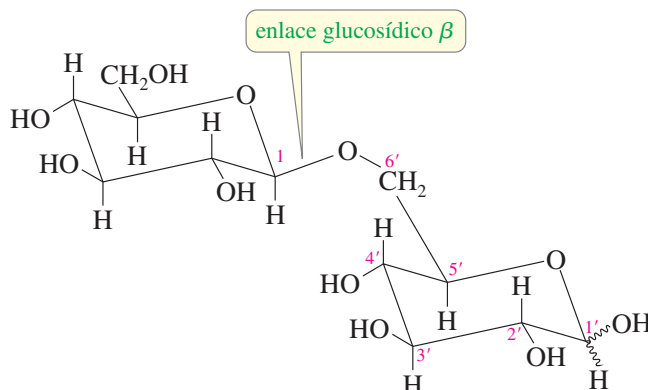
La lactosa se encuentra de manera natural en la leche de los mamíferos, incluyendo las vacas y humanos. La hidrólisis de la lactosa requiere una enzima β -galactosidasa (en ocasiones llamada lactasa). Algunos humanos sintetizan una β -galactosidasa, pero otros no. Esta enzima está presente en los fluidos digestivos de los infantes normales para hidrolizar su leche materna. Una vez que el niño deja de tomar leche, la producción de la enzima se detiene de manera gradual. En la mayor parte del mundo, la gente no usa productos lácteos después de la niñez temprana y la población adulta ya no puede digerir la lactosa. El consumo de leche o productos lácteos puede ocasionar molestias digestivas en la gente *intolerante a la lactosa* que carece de la enzima β -galactosidasa. Los bebés intolerantes a la lactosa tienen que beber leche de soya u otra fórmula libre de lactosa.

PROBLEMA 23-44

¿La lactosa mutarrotta? ¿Es un azúcar reductor? Explique. Dibuje las dos formas anoméricas de la lactosa.

23-18B Enlace 1,6': gentiobiosa

Además del enlace glicosídico 1,4' común, el enlace 1,6' también se encuentra en los carbohidratos de origen natural. En un enlace 1,6', el carbono anomérico de un azúcar se enlaza al oxígeno del carbono terminal (C6) de otro. Este enlace forma un tipo distinto de arreglo estereoquímico, debido a que el grupo hidroxilo en el C6 está en un átomo de carbono que no forma parte del anillo. La gentiobiosa es un azúcar con dos unidades de glucosa unidas por un enlace glicosídico β -1,6'.

Gentiobiosa, 6-O-(β -D-glucopiranosil)-D-glucopiranososa

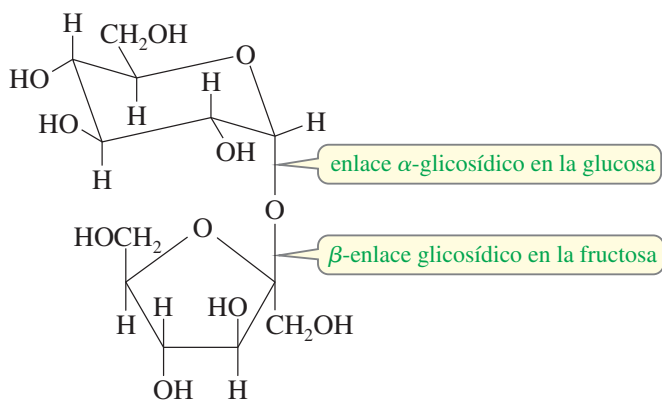
Aunque el enlace 1,6' es raro en los disacáridos, se encuentra por lo regular como un punto de ramificación en los polisacáridos. Por ejemplo, la ramificación en la amilopectina (almidón insoluble) ocurre en los enlace 1,6', como se explica en la sección 23-19B.

PROBLEMA 23-45

¿La gentiobiosa es un azúcar reductor?, ¿mutarrotta? Explique su razonamiento.

23-18C Enlace de dos carbonos anoméricos: sacarosa

Algunos azúcares se unen por medio de un enlace glicosídico directo entre sus átomos de carbono anoméricos: un enlace 1,1'. Por ejemplo, la *sacarosa* (azúcar de mesa común) está compuesta de una unidad de glucosa y una unidad de fructosa enlazadas por medio de un átomo de oxígeno que enlaza sus átomos de carbono anoméricos. (Debido a que la fructosa es una cetosa y su carbono anomérico es el C2, éste es en realidad un enlace 1,2'.) Observe que el enlace es en la posición α con respecto al anillo de glucosa y en la posición β con respecto al anillo de fructosa.

Sacarosa α -D-glucopiranosil- β -D-fructofuranósido
(o β -D-fructofuranosil- α -D-glucopiranosido)

La sacarosa (un azúcar no reductor) no es tan fácil de oxidar como un azúcar reductor, por lo que es mucho más útil para la conservación de los alimentos como mermeladas y jaleas. Un azúcar reductor como la glucosa se oxidaría y se echaría a perder.

Ambas unidades de monosacáridos en la sacarosa están presentes como acetales, o glicósidos. Ningún anillo está en equilibrio con su forma de aldehído o cetona de cadena abierta, por

lo que la sacarosa no reduce el reactivo de Tollens y no puede mutarrotar. Debido a que ambas unidades son glicósidos, el nombre sistemático de la sacarosa puede listarse de cualquiera de los dos glicósidos como si fuera un sustituyente en el otro. Ambos nombres sistemáticos terminan con el sufijo *-ósido*, que indica un azúcar no reductor que no mutarota. Como muchos otros nombres comunes, la *sacarosa* termina con el sufijo *-osa* aun cuando es un azúcar no reductor. Los nombres comunes no son indicadores confiables de las propiedades de los azúcares.

La sacarosa se hidroliza mediante enzimas llamadas *invertasas*, que se encuentran en las abejas y levaduras, que hidrolizan de manera específica el enlace del β -D-fructofuranósido. A la mezcla resultante de glucosa y fructosa se le llama *azúcar invertido* debido a que la hidrólisis convierte la rotación positiva ($+66.5^\circ$) de la sacarosa a una rotación negativa que es el promedio de la glucosa [$+52.7^\circ$] y la fructosa [-92.4°]. La forma más común del azúcar invertido es la miel, una mezcla sobresaturada de glucosa y fructosa hidrolizada a partir de la sacarosa por medio de la enzima invertasa de las abejas. La glucosa y la fructosa alguna vez fueron llamadas *dextrosa* y *levulosa*, respectivamente, de acuerdo a sus signos de rotación opuestos.

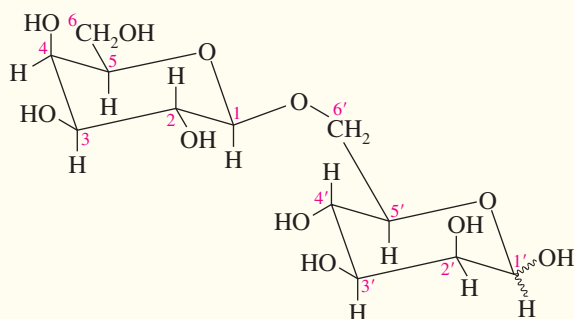
PROBLEMA RESUELTO 23-3

Un carbohidrato desconocido de fórmula $C_{12}H_{22}O_{11}$ reacciona con el reactivo de Tollens para formar un espejo de plata. Una α -glucosidasa no tiene efecto sobre el carbohidrato, pero una β -galactosidasa lo hidroliza a D-galactosa y D-manosa. Cuando el carbohidrato se metila (usando yoduro de metilo y óxido de plata) y después se hidroliza con HCl diluido, los productos son 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa y 2,3,4-tri-*O*-metilmanosa. Proponga una estructura para este carbohidrato desconocido.

SOLUCIÓN

La fórmula muestra que es un disacárido compuesto de dos hexosas. La hidrólisis forma D-galactosa y D-manosa, identificando las dos hexosas. La hidrólisis requiere una β -galactosidasa, lo que muestra que la galactosa y la manosa están enlazadas por medio de un enlace β -galactosilo. Dado que el carbohidrato original es un azúcar reductor, una de las hexosas debe estar en una forma de hemiacetal libre. La galactosa está presente como un glicósido; por tanto, la manosa debe estar presente en su forma de hemiacetal. El carbohidrato desconocido debe ser (β -galactosil)-manosa.

El procedimiento de metilación/hidrólisis muestra el punto de unión del enlace glicosídico a la manosa y también confirma el tamaño de los anillos con seis miembros. En la galactosa, todos los grupos hidroxilo están metilados excepto en el C1 y el C5. C1 es el carbono anomérico y el oxígeno en el C5 se usa para formar el hemiacetal del anillo de la piranosa. En la manosa, todos los grupos hidroxilo están metilados excepto en el C1, C5 y C6. El oxígeno en el C5 se usa para formar el anillo de la piranosa (el oxígeno en el C6 formaría un anillo de siete miembros menos estable); por tanto, el oxígeno en el C6 debe estar involucrado en el enlace glicosídico. Aquí se muestra la estructura y el nombre sistemático.



6-*O*-(β -D-galactopiranosil)-D-manopiranos

PROBLEMA 23-46

La trehalosa es un disacárido no reductor ($C_{12}H_{22}O_{11}$) aislado del hongo venenoso *Amanita muscaria*. El tratamiento con una α -glucosidasa convierte la trehalosa en dos moléculas de glucosa, pero no ocurre una reacción cuando la trehalosa se trata con una β -glucosidasa. Cuando la trehalosa se metila con sulfato de dimetilo en una base suave y después se hidroliza, el único producto es la 2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucosa. Proponga una estructura completa y el nombre sistemático para la trehalosa.

PROBLEMA 23-47

La *rafinosa* es un trisacárido ($C_{18}H_{32}O_{16}$) aislado de la harina de la semilla de algodón. La rafinosa no reduce el reactivo de Tollens y no mutarota. La hidrólisis completa de la rafinosa forma D-glucosa, D-fructosa y D-galactosa. Cuando la rafinosa se trata con invertasa, los productos son D-fructosa y un disacárido reductor llamado *melibiosa*. La rafinosa no se afecta por el tratamiento con una β -galactosidasa, pero una α -galactosidasa la hidroliza a D-galactosa y sacarosa. Cuando la rafinosa se trata con sulfato de dimetilo y una base seguidos por una hidrólisis, los productos son 2,3,4-tri-O-metilglucosa, 1,3,4,6-tetra-O-metilfructosa y 2,3,4,6-tetra-O-metilgalactosa. Determine las estructuras completas de la rafinosa y la melibiosa, y dé un nombre sistemático para la melibiosa.

23-19

Polisacáridos



Las propiedades acústicas de la celulosa nunca han sido superadas por otras sustancias. Aquí, un laudero talla el maple para su uso en un violín.

Los **polisacáridos** son carbohidratos que contienen varias unidades de monosacárido unidas por medio de enlace glicosídicos. Son una clase de *biopolímeros* o polímeros de origen natural. A los polisacáridos más pequeños, que contienen alrededor de tres a diez unidades de monosacárido, en ocasiones se les llaman **oligosacáridos**. La mayoría de los polisacáridos tienen cientos o miles de unidades de azúcar sencillas enlazadas entre sí en cadenas de polímero largas. Excepto para las unidades en los extremos de las cadenas, todos los átomos de carbono anoméricos de los polisacáridos están involucrados en enlaces glicosídicos de acetales. Por tanto, los polisacáridos no dan reacciones evidentes con el reactivo de Tollens y no mutarrotan.

23-19A Celulosa

La **celulosa**, un polímero de la D-glucosa, es el material orgánico más abundante. La celulosa es sintetizada por las plantas como un material estructural para soportar el peso de la planta. Las moléculas de celulosa largas, llamadas *microfibrillas*, se mantienen en paquetes por medio de enlaces de hidrógeno entre los muchos grupos $-OH$ de los anillos de glucosa. Alrededor del 50 por ciento de la madera seca y del 90 por ciento de la fibra de algodón es celulosa.

La celulosa se compone de unidades de D-glucosa enlazadas por medio de enlaces glicosídicos β -1,4'. Este arreglo de enlace (como el de la celobiosa) es bastante rígido y muy estable, lo que le da a la celulosa propiedades apropiadas para un material estructural. La figura 23-17 muestra una estructura parcial de la celulosa.

Los humanos y otros mamíferos carecen de la enzima β -glucosidasa necesaria para hidrolizar la celulosa, por lo que no la pueden usar de manera directa como alimento. Sin embargo, varios grupos de bacterias y protozoarios hidrolizan la celulosa. Las termitas y los rumiantes mantienen colonias de estas bacterias en sus tractos digestivos. Cuando una vaca come heno, estas bacterias convierten alrededor del 20 al 30 por ciento de la celulosa a carbohidratos digeribles.

El **rayón** es una fibra hecha de celulosa que se ha convertido en un derivado soluble y después regenerado. En el *proceso viscoso* común, la pulpa de la madera se trata con disulfuro de carbono e hidróxido de sodio para convertir los grupos hidroxilo libres en xantatos, los cuales son solubles en agua. La disolución es muy viscosa (por esto se denomina *viscosa*) pasa, o se extrude a través de una hiladora hacia una disolución acuosa de bisulfato de sodio, donde se regenera una fibra de celulosa insoluble. Como alternativa, la disolución viscosa puede ser extruida en hojas para producir películas de *celofán*. El rayón y el algodón son celulosa, pero el hilo de rayón puede ser mucho más resistente debido a que consiste en fibras largas extruidas de manera continua, en vez de fibras de algodón cortas hiladas entre sí.

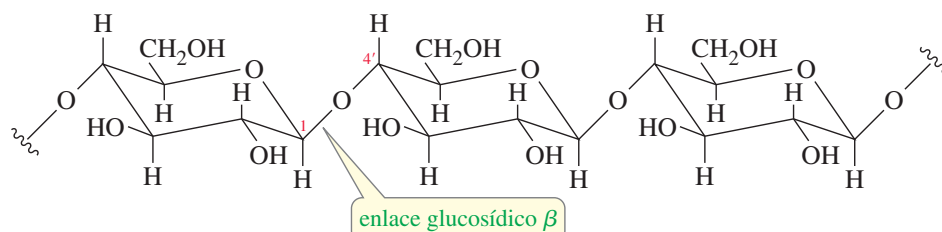
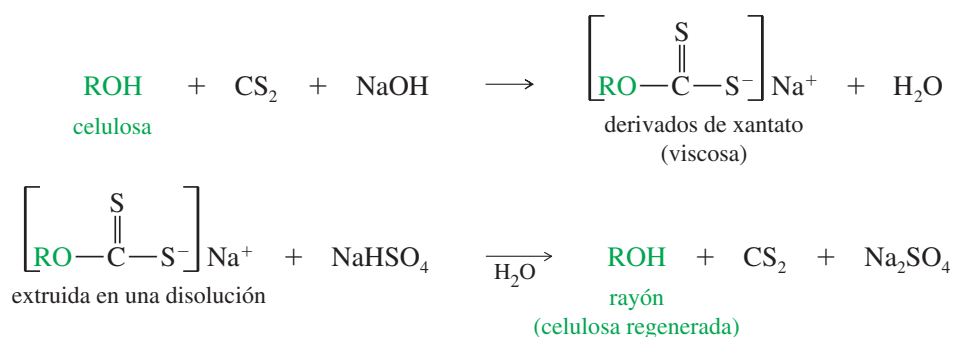


FIGURA 23-17

Estructura parcial de la celulosa. La celulosa es un polímero β -1,4' de la D-glucosa, nombrado de manera sistemática como poli 1,4'-O- β -D-glucopiranosido).



PROBLEMA 23-48

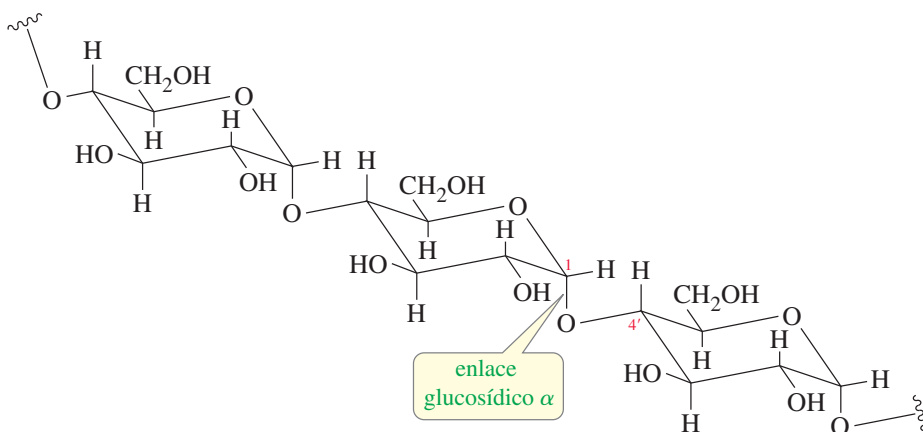
La celulosa se convierte en *acetato de celulosa* por medio del tratamiento con anhídrido acético y piridina. El acetato de celulosa es soluble en disolventes orgánicos comunes, y se disuelve con facilidad y se hila en fibras. Muestre la estructura del acetato de celulosa.

23-19B Almidones: amilosa, amilopectina y glucógeno

Las plantas usan los gránulos del almidón para almacenar energía. Cuando los gránulos se secan y se muelen, pueden separarse diferentes tipos de almidones mezclándolos con agua caliente. Alrededor del 20 por ciento del almidón es *amilosa* soluble en agua y el 80 por ciento restante es *amilopectina* insoluble en agua. Cuando se trata el almidón con ácido diluido o las enzimas apropiadas, se hidroliza de manera progresiva a maltosa y después a glucosa.

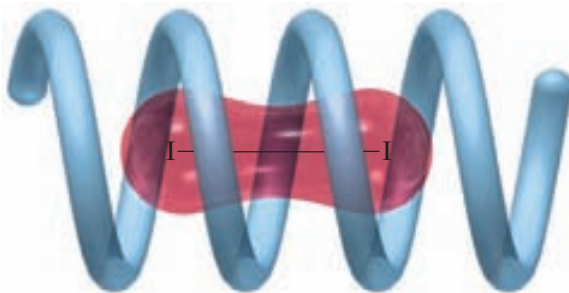
Amilosa Al igual que la celulosa, la **amilosa** es un polímero lineal de la glucosa con enlaces glicosídicos 1,4'. La diferencia está en la estereoquímica del enlace. La amilosa tiene enlaces α -1,4' mientras que la celulosa tiene enlaces β -1,4'. En la figura 23-18 se muestra una estructura parcial de la amilosa.

La diferencia estereoquímica sutil entre la celulosa y la amilosa resulta en algunas diferencias físicas y químicas sorprendentes. El enlace α en la amilosa pliega la cadena de polímero en una estructura helicoidal. Este plegado incrementa los enlaces por puente de hidrógeno con el agua y suministra la solubilidad adicional. Como resultado, la amilosa es soluble en agua y la celulosa no lo es. La celulosa es rígida y resistente, mientras que la amilosa no lo es. A diferencia de la celulosa, la amilosa es una excelente fuente alimenticia. El enlace glicosídico α -1,4' se hidroliza con facilidad por medio de una enzima α -glucosidasa, que se encuentra en todos los animales.



■ FIGURA 23-18

Estructura parcial de la amilosa. La amilosa es un polímero α -1,4' de la glucosa, nombrado de manera sistemática como poli(1,4'-O- α -D-glucopiranosido). La amilosa difiere de la celulosa sólo en la estereoquímica del enlace glicosídico.



■ FIGURA 23-19

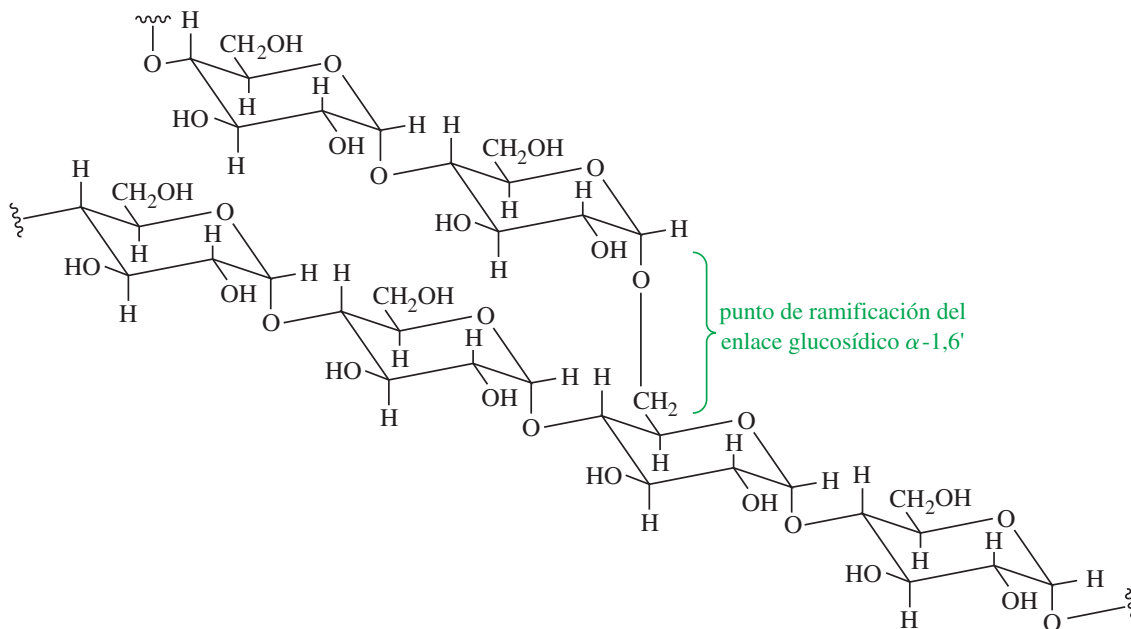
El complejo de almidón-yodo de la amilosa. La hélice de la amilosa forma un complejo azul de transferencia de carga con el yodo molecular.

La estructura helicoidal de la amilosa también sirve como la base de una reacción interesante y útil. El interior de la hélice es justo del tamaño correcto y tiene la polaridad para aceptar una molécula de yodo (I_2). Cuando el yodo está presente dentro de esta hélice, resulta un complejo azul oscuro de almidón-yodo (figura 23-19). Ésta es la base de la prueba de *almidón-yoduro* para los oxidantes. El material que se probará se adiciona a una disolución acuosa de amilosa y yoduro de potasio. Si el material es un oxidante, parte del yoduro (I^-) se oxida a yodo (I_2), el cual forma el complejo azul con la amilosa.

Las dietas bajas en carbohidratos que restringen la ingesta de éstos, en ocasiones da como resultado la pérdida de peso rápida. Se pierde peso debido a que el glucógeno y los ácidos grasos se queman para mantener los niveles de glucosa en la sangre.

Amilopectina La **amilopectina**, la fracción insoluble del almidón, también es principalmente un polímero α -1,4' de la glucosa. La diferencia entre la amilosa y la amilopectina se encuentra en la naturaleza ramificada de la amilopectina, con un punto de ramificación aproximadamente cada 20 a 30 unidades de glucosa. Otra cadena comienza en cada punto de ramificación, conectada a la cadena principal por medio de un enlace glicosídico α -1,6'. En la figura 23-20 se muestra una estructura parcial de la amilopectina, incluyendo un punto de ramificación.

Glucógeno El **glucógeno** es el carbohidrato que usan los animales para almacenar glucosa y disponer de energía de manera rápida. Una gran cantidad de glucógeno se almacena en los



■ FIGURA 23-20

Estructura parcial de la amilopectina. La amilopectina es un polímero α -1,4' ramificado de la glucosa. En los puntos de ramificación, existe un enlace α -1,6' que proporciona el punto de unión para otra cadena. El glucógeno tiene una estructura similar, excepto que su ramificación es más extensa.

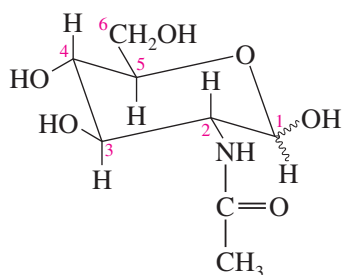
músculos, lista para la hidrólisis inmediata y el metabolismo. El glucógeno adicional se almacena en el hígado, donde puede hidrolizarse a glucosa para la secreción en la corriente sanguínea, proporcionando a un atleta su “segundo aire.”

La estructura del glucógeno es similar a la de la amilopectina, pero con una ramificación más extensa. La estructura altamente ramificada del glucógeno deja muchos grupos extremos disponibles para la hidrólisis rápida y así proveer la glucosa necesaria para el metabolismo.

23-19C Quitina: Un polímero de la *N*-acetilglucosamina

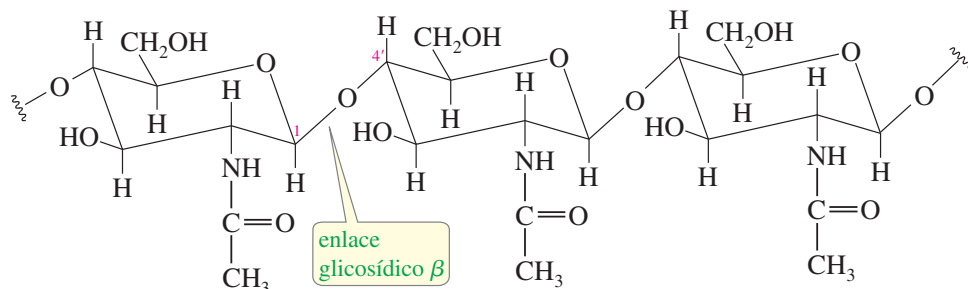
La **quitina** forma el exoesqueleto de los insectos. En los crustáceos, la quitina forma una matriz que une los cristales de carbonato de calcio al exoesqueleto. La quitina es distinta a los demás carbohidratos que hemos estudiado. Es un polímero de *N*-acetilglucosamina, un **amino azúcar** (en realidad una amida) que es común en los organismos vivos. En la *N*-acetilglucosamina, el grupo hidroxilo en el C2 de la glucosa es reemplazado por un grupo amino (formando glucosamina) y ese grupo amino se acetila.

N-acetilglucosamina o 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa



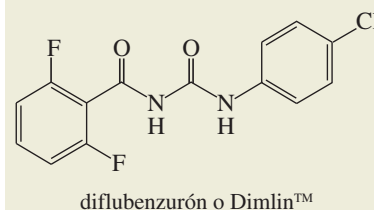
La quitina se enlaza como la celulosa, excepto que usa *N*-acetilglucosamina en vez de glucosa. Como otras amidas, la *N*-acetilglucosamina forma enlaces por puente de hidrógeno excepcionalmente fuertes entre los grupos carbonilo de la amida y los protones del N—H. Los enlaces glicosídicos son enlaces β -1,4', lo que le da a la quitina rigidez estructural, resistencia y estabilidad que exceden incluso a la celulosa. Desafortunadamente, este polímero rígido y resistente no puede expandirse con facilidad, por lo que debe mudarse de manera periódica a medida que el animal crece.

*Quitina o poli(1,4'-O- β -2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranosido), un polímero enlazado β -1,4' de la *N*-acetilglucosamina*



Esta cigarra está mudando su exoesqueleto ninfal. La quitina suministra la resistencia y la rigidez a los exoesqueletos de los insectos, pero no puede crecer y cambiar de forma con el insecto.

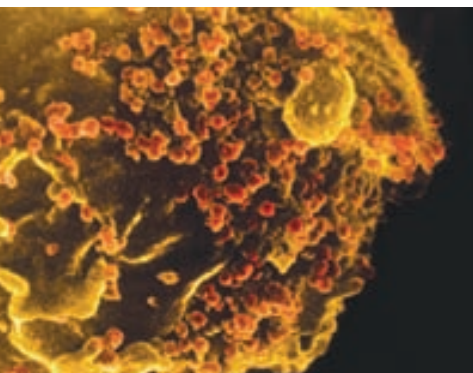
Los inhibidores de la quitina sintasa se usan de manera comercial como insecticidas, debido a que evitan la formación de un nuevo exoesqueleto y la muda del antiguo. El insecto que queda atrapado en el exoesqueleto viejo no puede crecer. Estos inhibidores son muy tóxicos para los insectos y crustáceos, pero poco tóxicos para los mamíferos. La mayoría de los inhibidores de la quitina sintasa comunes son benzilureas sustituidas como el diflubenzurón, el cual fue registrado por primera vez como un insecticida en 1976.



Los ácidos nucleicos son polímeros sustituidos de la aldopentosa ribosa que transportan la información genética de un organismo. Una pequeña cantidad de ADN en un óvulo fertilizado determina las características físicas del animal completamente desarrollado. La diferencia entre una rana y un ser humano está codificada en una parte muy pequeña de este ADN. Cada célula transporta un conjunto completo de instrucciones genéticas que determinan el tipo de célula, cuál será su función, cuándo crecerá y se dividirá, y cómo sintetizará todas las proteínas estruc-

23-20

Ácidos nucleicos: introducción



El VIH (el virus del SIDA) se muestra aquí atacando un linfocito T-4. El VIH es un virus del ARN cuyo material genético debe ser traducido a ADN antes de insertarse en el ADN de la célula huésped. Varios de los fármacos contra el SIDA están orientados a la detención de esta transcripción inversa del ARN a ADN. (Magnificación de 1000X).

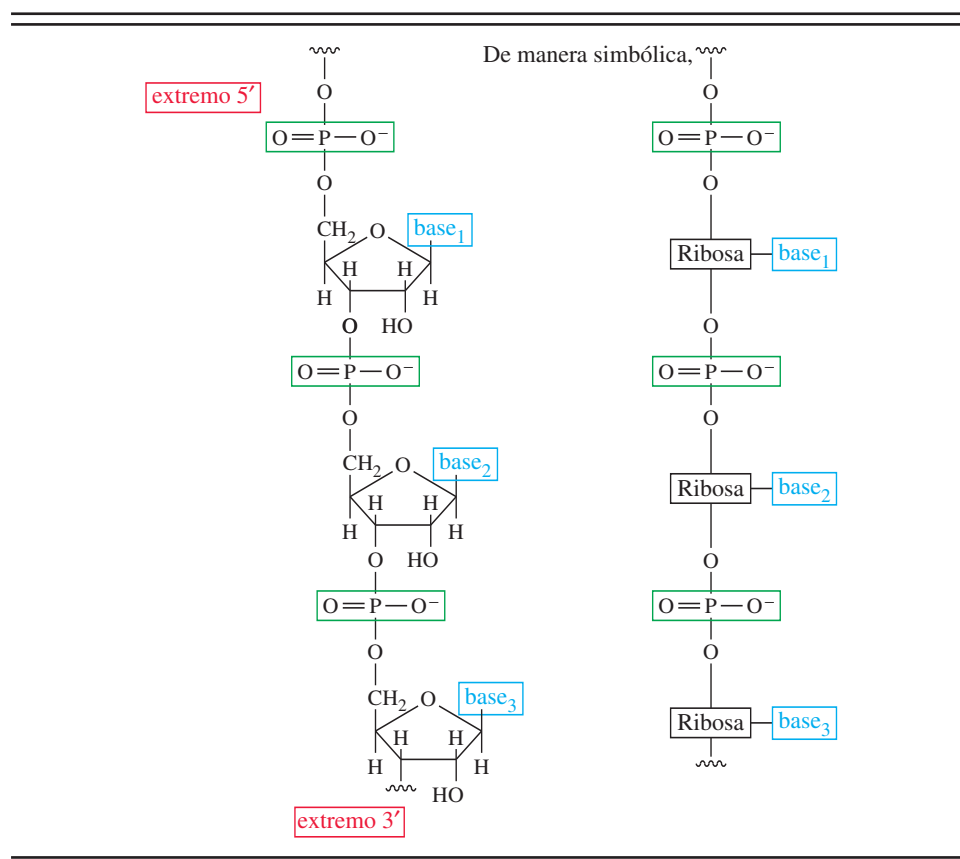
turales, enzimas, grasas, carbohidratos y otras sustancias que la célula y el organismo necesitan para sobrevivir.

Las dos clases principales de ácidos nucleicos son los **ácidos ribonucleicos (ARN)** y los **ácidos desoxirribonucleicos (ADN)**. En la célula común, el ADN se encuentra principalmente en el núcleo, donde transporta el código genético permanente. Las moléculas de ADN son enormes, con masas moleculares de hasta 50 mil millones. Cuando la célula se divide, el ADN se replica para formar dos copias para las células hijas. El ADN es relativamente estable, proporcionando un medio para la transmisión de la información genética de una generación a la siguiente.

Las moléculas de ARN por lo general son mucho más pequeñas que el ADN y son más fáciles de hidrolizar y descomponer. El ARN por lo común sirve como una copia de trabajo del ADN nuclear que se está decodificando. El ADN nuclear dirige la síntesis del *ARN mensajero*, que deja el núcleo para servir como una plantilla para la construcción de las moléculas de las proteínas en los ribosomas. Después de haber servido a su propósito, el ARN mensajero se rompe de manera enzimática a sus partes componentes, las cuales se vuelven disponibles para ensamblarse en nuevas moléculas de ARN para dirigir otras síntesis.

El esqueleto del ácido nucleico es un polímero de anillos de ribofuranósido (anillos de cinco miembros del azúcar ribosa) enlazados por medio del grupo éster de fosfato. Cada unidad de ribosa transporta una base heterocíclica que provee parte de la información necesaria para especificar un aminoácido particular en la síntesis de proteínas. La figura 23-21 muestra el esqueleto de ribosa-fosfato del ARN.

El ADN y el ARN contienen cada uno cuatro monómeros, llamados **nucleótidos**, que difieren en la estructura de las bases enlazadas a las unidades de ribosa. Sin embargo, esta estructura engañosamente sencilla codifica información compleja justo como los bits 0 y 1 usados por una computadora para codificar programas complejos. Primero consideramos la estructura de los nucleótidos individuales, después el enlazamiento de estos monómeros en ácidos nucleicos de cadena sencilla y por último el apareamiento de bases que une dos cadenas en la hélice doble del ADN nuclear.



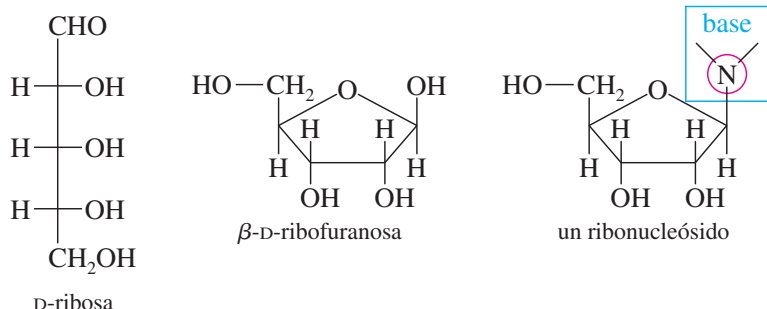
■ FIGURA 23-21

Un segmento corto del polímero del ARN. Los ácidos nucleicos se ensamblan en el esqueleto formado por unidades de ribofuranósido enlazadas por medio de ésteres de fosfato.

23-21

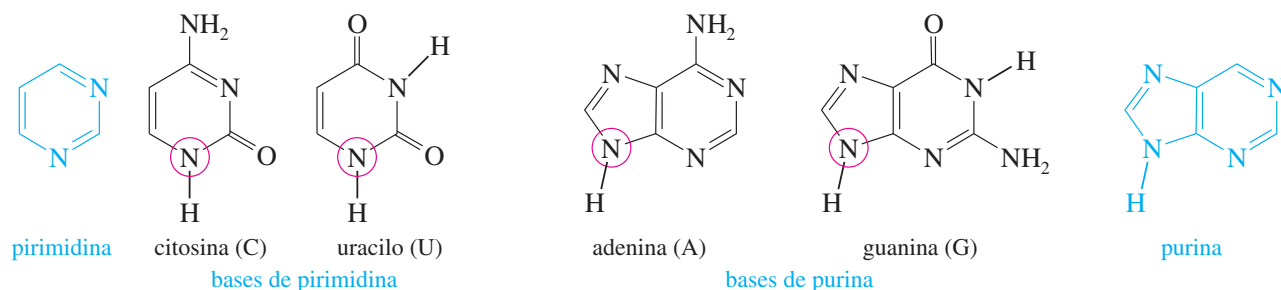
Ribonucleósidos y ribonucleótidos

Los **ribonucleósidos** son componentes del ARN basados en glicósidos de la forma furanosa de la D-ribosa. Hemos visto (sección 23-11) que un glicósido puede tener una aglicona (el sustituyente en el carbono anomérico) enlazada por un átomo de nitrógeno. Un ribonucleósido es un β -D-ribofuranósido (un β -glucosidasa de la D-ribofuranosa) cuya aglicona es una base de nitrógeno heterocíclica. Las siguientes estructuras muestran las formas de cadena abierta y furanosa de la ribosa y un ribonucleósido con una base genérica enlazada a través de un átomo de nitrógeno.



Las cuatro bases comúnmente encontradas en el ARN se dividen en dos clases: A los compuestos monocíclicos citosina y uracilo se les llaman *bases de pirimidina* debido a que parecen pirimidinas sustituidas y a los compuestos bicíclicos adenina y guanina se les llaman *bases de purina* debido a que se parecen al heterociclo bicíclico purina (sección 19-3).

El ácido úrico es uno de los productos finales principales del metabolismo de la purina. La gota es ocasionada por niveles elevados del ácido úrico en el cuerpo, lo que ocasiona que se precipiten cristales de este ácido en las articulaciones.



Cuando se enlazan a la ribosa a través de los átomos de nitrógeno encerrados en un círculo, las cuatro bases heterocíclicas forman los cuatro ribonucleósidos citidina, uridina, adenosina y guanosina (figura 23-22). Observe que los dos sistemas de anillo (la base y el azúcar) se numeran por separado y que los carbonos del azúcar se dan en números primados. Por ejemplo, el carbono 3' de la citidina es el C3 del anillo de la ribosa.

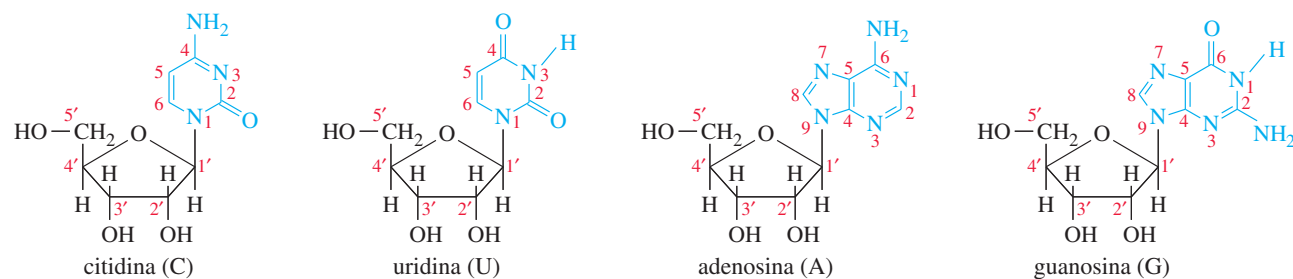


FIGURA 23-22

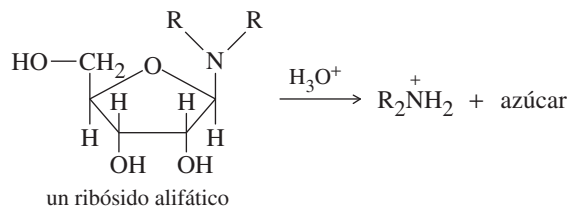
Los cuatro ribonucleósidos comunes son la citidina, la uridina, la adenosina y la guanosina.

PROBLEMA 23-49

La citosina, el uracilo y la guanina tienen formas tautoméricas con grupos hidroxilo aromáticos. Dibuje estas formas tautoméricas.

PROBLEMA 23-50

- (a) Un aminoglicósido alifático es muy estable a las bases, pero se hidroliza rápidamente con ácido diluido. Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido.



- (b) Los ribonucleósidos no son tan fáciles de hidrolizar, requieren de ácidos muy fuertes. Usando su mecanismo para el inciso (a), muestre por qué la citidina y la adenosina (por ejemplo) no se hidrolizan con facilidad. Explique por qué esta estabilidad es importante para los organismos vivos.

Ribonucleótidos El ácido ribonucleico consiste en ribonucleósidos enlazados juntos para formar un polímero. Este polímero no puede enlazarse por medio de enlaces glicosídicos como los de otros polisacáridos debido a que los enlaces glicosídicos ya se están usando para unir las bases heterocíclicas. En su lugar, las unidades de ribonucleósido se enlazan por medio de ésteres de fosfato. El grupo 5'-hidroxilo de cada ribofuranósido se esterifica a ácido fosfórico. A un ribonucleósido que es fosforilado a su carbono 5' se le llama **ribonucleótido** ("atado" al fosfato). Los cuatro ribonucleótidos comunes, mostrados en la figura 23-23, son tan sólo versiones fosforiladas de los cuatro ribonucleósidos comunes.

Los grupos fosfato de estos ribonucleótidos pueden existir en cualquiera de los tres estados de ionización, dependiendo del pH de la disolución. En el pH casi neutro de la mayoría de los organismos (pH = 7.4) hay un protón en el grupo fosfato. Sin embargo, por convención estos grupos por lo general se escriben completamente ionizados.

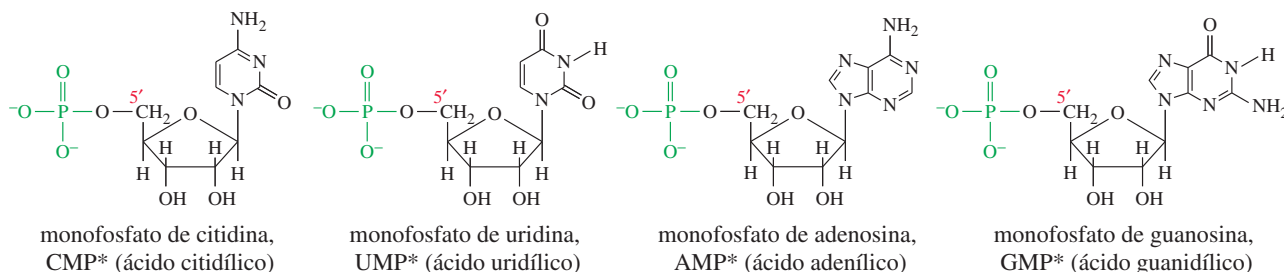
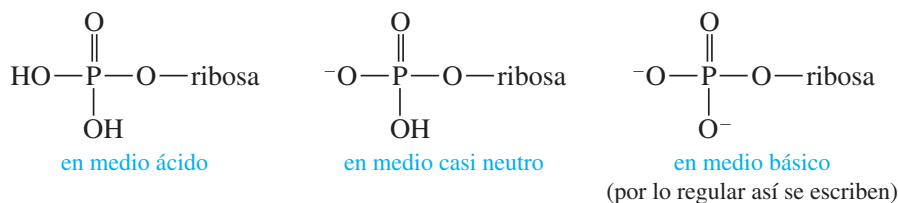
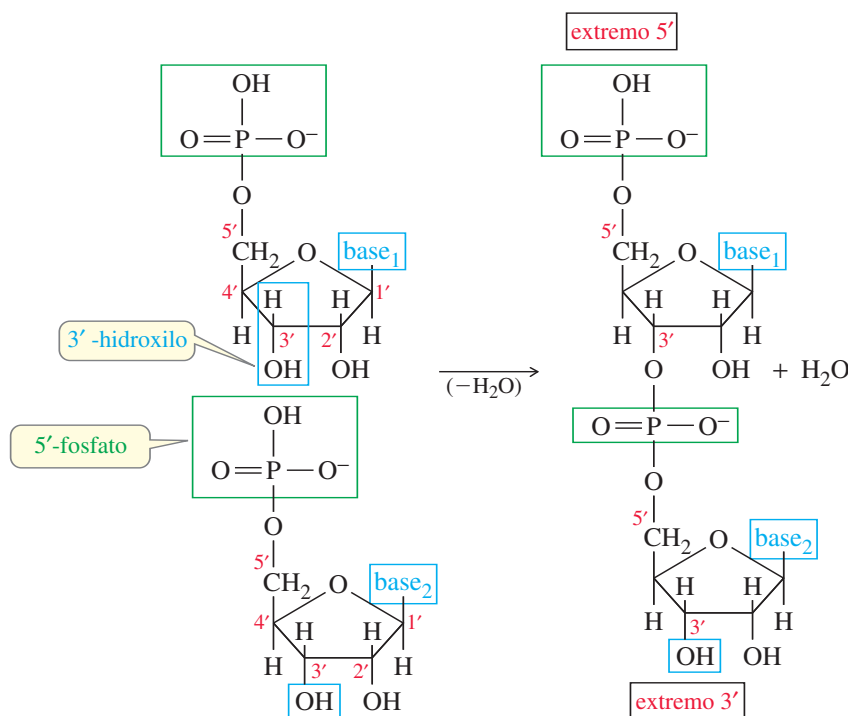


FIGURA 23-23

Cuatro ribonucleótidos comunes. Éstos son los ribonucleósidos esterificados con ácido fosfórico en su posición 5', el $\text{—CH}_2\text{OH}$ en el extremo de la cadena de la ribosa.

* Las abreviaturas de los nucleótidos son por sus siglas en inglés; por ejemplo, Cytidine Mono Phosphate = CMP. (Nota del R.T.).



■ FIGURA 23-24

Enlace de fosfato de los nucleótidos en el ARN. Dos nucleótidos se unen por medio de un enlace de fosfato entre el grupo 5'-fosfato de uno y el grupo 3'-hidroxilo del otro.

Ahora que reconocemos los ribonucleótidos individuales, podemos considerar cómo se enlazan estas unidades en el polímero de ARN. Cada nucleótido tiene un grupo fosfato en su carbono 5' (el carbono extremo de la ribosa) y un grupo hidroxilo en el carbono 3'. Dos nucleótidos se unen por medio de un enlace de éster fosfato entre el grupo 5'-fosfato de uno y el grupo 3'-fosfato del otro (figura 23-24).

El polímero de ARN consiste en muchas unidades de nucleótido enlazadas de esta manera, con un éster de fosfato enlazando el extremo 5' de un nucleótido al extremo 3' del otro. Una molécula de ARN siempre tiene dos extremos (a menos que esté en la forma de un anillo grande). Un extremo tiene un grupo 3' libre y el otro tiene un grupo 5' libre. Nos referimos a los extremos como extremo 3' y extremo 5', y nos referimos a las direcciones de replicación como la *dirección* $3' \rightarrow 5'$ y la *dirección* $5' \rightarrow 3'$. Las figuras 23-21 y 23-24 muestran segmentos cortos del ARN con el extremo 3' y el extremo 5' marcados.

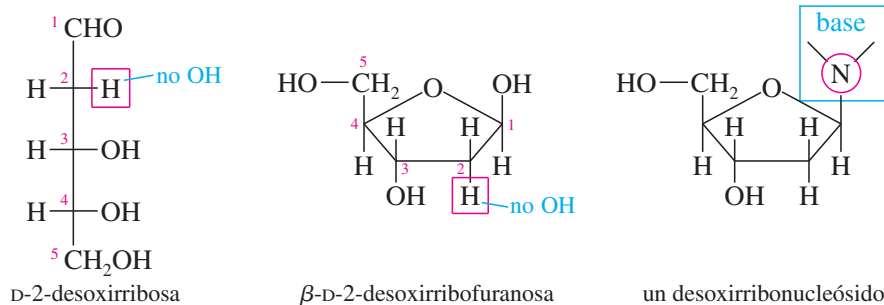
23-22

Estructura del ácido ribonucleico

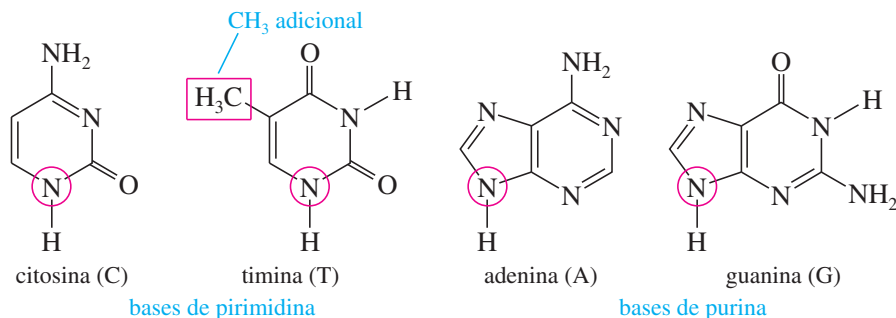
Todas nuestras descripciones de los ribonucleósidos, ribonucleótidos y del ácido ribonucleico también aplican a los componentes del ADN. La diferencia principal entre el ARN y el ADN es la presencia de la D-2-desoxirribosa como el azúcar en el ADN en vez de la D-ribosa encontrada en el ARN. El prefijo *desoxi-* significa que falta un átomo de oxígeno y el número 2 significa que falta en C2.

23-23

Desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico



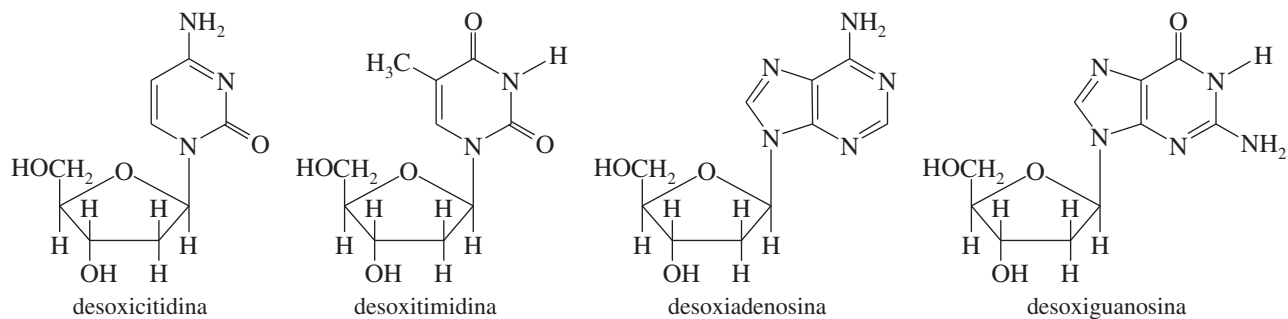
Otra diferencia clave entre el ARN y el ADN es la presencia de la timina en el ADN en vez del uracilo en el ARN. La timina es simplemente el uracilo con un grupo metilo adicional. Las cuatro bases comunes del ADN son la citosina, la timina, la adenina y la guanina.



Estas cuatro bases se incorporan en los desoxirribonucleósidos y desoxirribonucleótidos de manera similar a las bases en los ribonucleósidos y ribonucleótidos. Las siguientes estructuras muestran los nucleósidos comunes que conforman el ADN. Los nucleótidos correspondientes son simplemente las mismas estructuras con los grupos fosfato en las posiciones 5'.

La estructura del polímero de ADN es similar a la del ARN, excepto que no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono 2' de los anillos de la ribosa. Los anillos de desoxirribosa y los fosfatos alternados actúan como el esqueleto, mientras que las bases unidas a las unidades de desoxirribosa transportan la información genética. A la secuencia de los nucleótidos se le llama **estructura primaria** de la cadena de ADN.

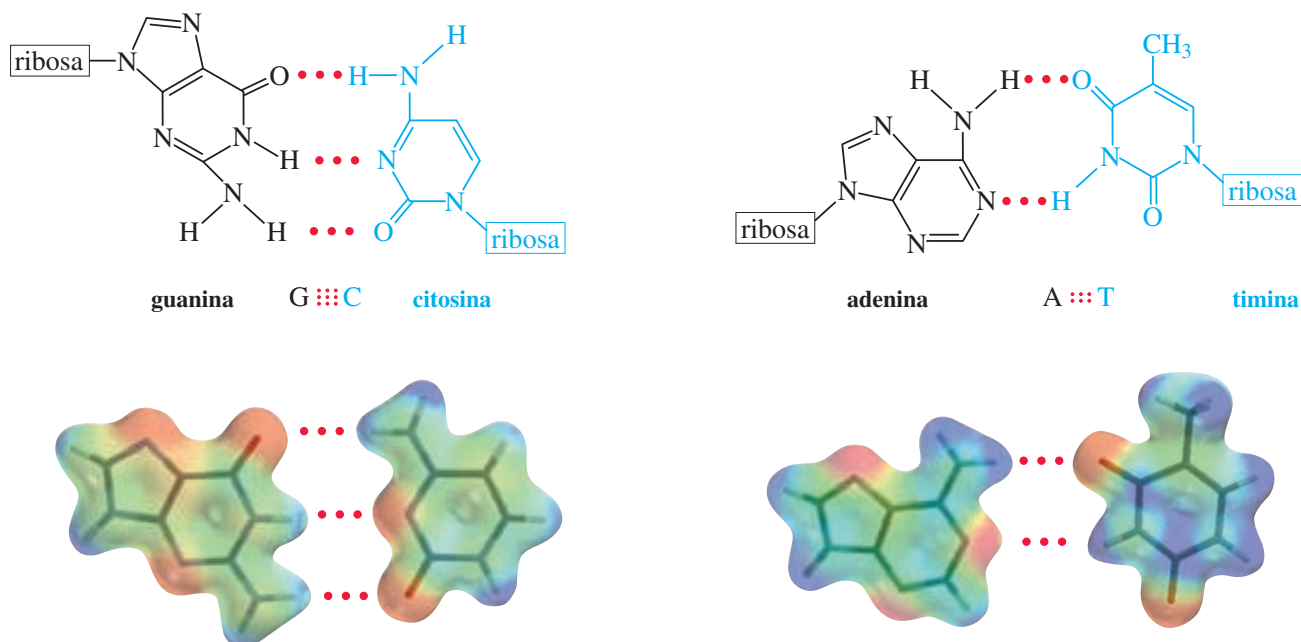
Los cuatro desoxirribonucleósidos comunes que conforman el ADN



23-23A Apareamiento de bases

Después de explicar la estructura primaria del ADN y el ARN, ahora consideramos cómo se reproduce o transcribe la secuencia de nucleótidos a otra molécula. Esta transferencia de información se lleva a cabo por medio de una interacción interesante por enlaces por puente de hidrógeno entre pares específicos de bases.

Cada base de pirimidina forma un par estable unido por un enlace por puente de hidrógeno con sólo una de las dos bases de purina (figura 23-25). La citosina forma un par de bases, unidas por tres enlaces por puente de hidrógeno, con la guanina. La timina (o uracilo en el ARN) forma un par de bases con la adenina, unidas por medio de dos enlaces por puente de hidrógeno. Se dice que la guanina es *complementaria* a la citosina y que la adenina es *complementaria* a la timina. Este apareamiento de bases se sospechó por primera vez en 1950, cuando Erwin Chargaff de la Columbia University observó que varios ADN, tomados a partir de una amplia variedad de especies, tenían cantidades casi iguales de adenina y timina, y cantidades casi iguales de guanina y citosina.

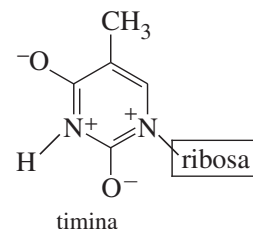


■ FIGURA 23-25

Apareamiento de bases en el ADN y el ARN. Cada base de purina forma un par estable unido por enlaces por puente de hidrógeno con una base de pirimidina específica. La guanina forma un par de bases con tres enlaces por puente de hidrógeno a la citosina, y la adenina forma un par de bases con dos enlaces por puente de hidrógeno a la timina (o uracilo en el ARN). Los mapas de potencial electrostático muestran que el enlace por puente de hidrógeno se lleva a cabo entre átomos de hidrógeno pobres en densidad electrónica (regiones azules y moradas) y los átomos de nitrógeno u oxígeno ricos en densidad electrónica (regiones rojas). (En estos dibujos, “ribosa” significa β -D-desoxirribofuranósido en el ADN y β -D-ribofuranósido en el ARN).

PROBLEMA 23-51

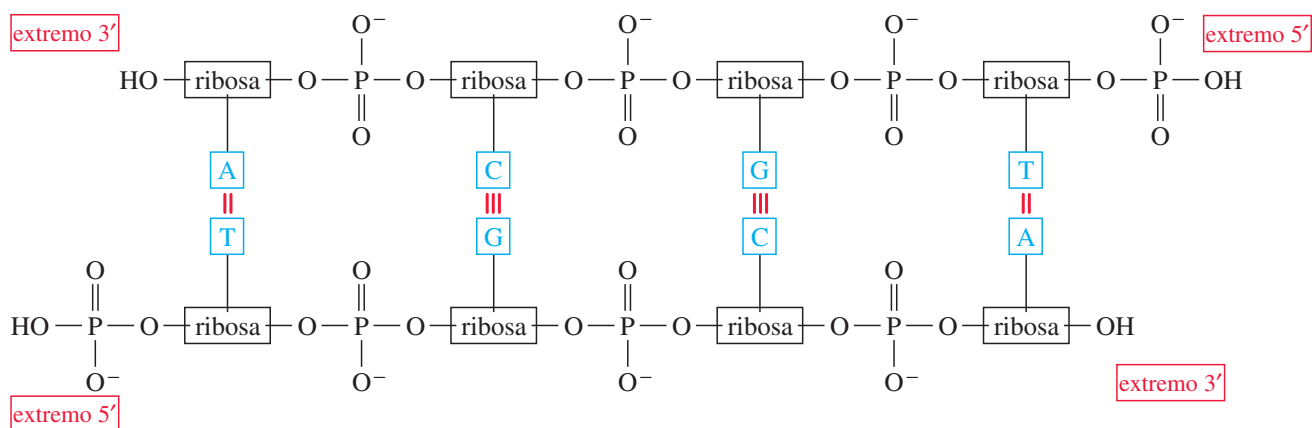
Todos los anillos de las cuatro bases heterocíclicas son aromáticos. Esto es más aparente cuando se dibujan las formas de resonancia polares de los grupos amida, como se hizo para la timina a la derecha. Vuelva a dibujar los pares de guanina-citosina y adenina-timina unidos por enlaces por puente de hidrógeno mostrados en la figura 23-25, usando las formas de resonancia polares de las amidas. Muestre cómo estas formas ayudan a explicar por qué los enlaces por puente de hidrógeno involucrados en estos apareamientos son particularmente fuertes. Recuerde que un enlace por puente de hidrógeno surge entre un átomo de hidrógeno deficiente en densidad electrónica y un par de electrones no enlazado.



23-23B Hélice doble del ADN

En 1953, James D. Watson y Francis C. Crick usaron patrones de difracción de rayos X de las fibras de ADN para determinar la estructura molecular y la conformación del ADN. Encontraron que el ADN contiene dos cadenas de polinucleótidos complementarios mantenidas entre sí por medio de enlaces por puente de hidrógeno entre las bases apareadas. La figura 23-26 muestra una porción de la cadena doble del ADN, con cada base apareada con su complemento. Las dos cadenas son *antiparalelas*: Una cadena está arreglada 3' $\rightarrow$ 5' de izquierda a derecha, mientras que la otra corre en la dirección opuesta, 5' $\rightarrow$ 3' de izquierda a derecha.

Watson y Crick también descubrieron que las dos cadenas de ADN complementarias se enrollan en una conformación helicoidal de aproximadamente 20 Å de diámetro, con ambas cadenas enrolladas alrededor del mismo eje. La hélice realiza un giro completo por cada diez residuos, o alrededor de una vuelta por cada 34 Å de longitud. La figura 23-27 muestra la hélice doble del ADN. En este dibujo, los dos esqueletos de azúcar-fosfato forman la hélice doble vertical con las bases heterocíclicas apiladas de manera horizontal en el centro. Las fuerzas



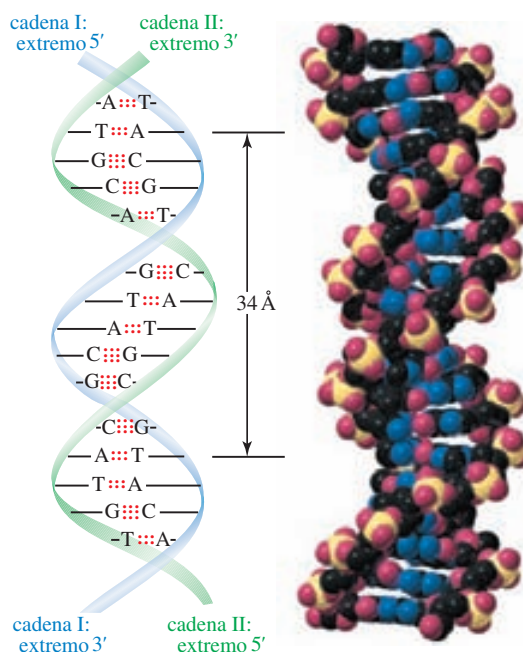
■ FIGURA 23-26

Cadenas antiparalelas del ADN. El ADN por lo general consiste en dos cadenas complementarias, con todos los pares de bases unidos entre sí por medio de enlaces por puente de hidrógeno. Las dos cadenas son antiparalelas, corriendo en direcciones opuestas. (En estos dibujos del ADN, “ribosa” significa β -D-2-desoxirribofuranósido).

de apilamiento atractivas entre las nubes π de las bases aromáticas de pirimidina y purina son sustanciales, ayudando a estabilizar posteriormente el arreglo helicoidal.

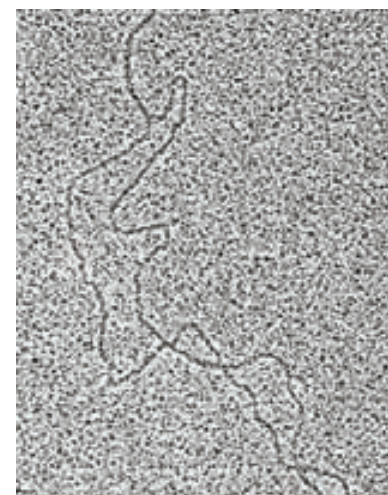
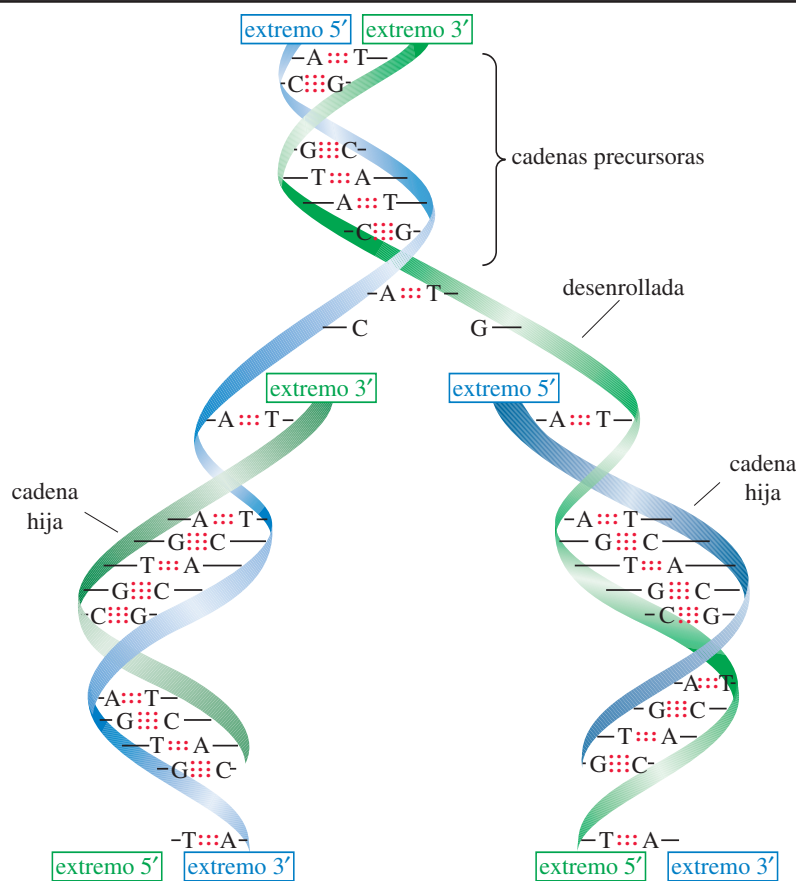
Cuando el ADN experimenta la replicación (en preparación para la división celular), una enzima desenrolla parte de la cadena doble. Los nucleótidos individuales se unen de manera natural por medio de enlaces por puente de hidrógeno a sus complementarios en la parte desenrollada de la cadena original y una enzima *ADN polimerasa* acopla los nucleótidos para formar una nueva cadena. En la figura 23-28 se representa este proceso de manera esquemática. Un proceso similar transcribe el ADN a una molécula complementaria del ARN mensajero para usarse por los ribosomas como una plantilla para la síntesis de proteínas.

Se sabe mucho acerca de la replicación del ADN y de la traducción a proteína de la secuencia de las bases del ADN/ARN. Estos aspectos emocionantes de la química de los ácidos nucleicos son parte del campo de la *biología molecular* y se cubren detalladamente en los cursos de bioquímica.



■ FIGURA 23-27

Hélice doble del ADN. Dos cadenas complementarias se unen por medio de enlaces por puente de hidrógeno entre los pares de bases. Esta cadena doble se enrolla en un arreglo helicoidal.



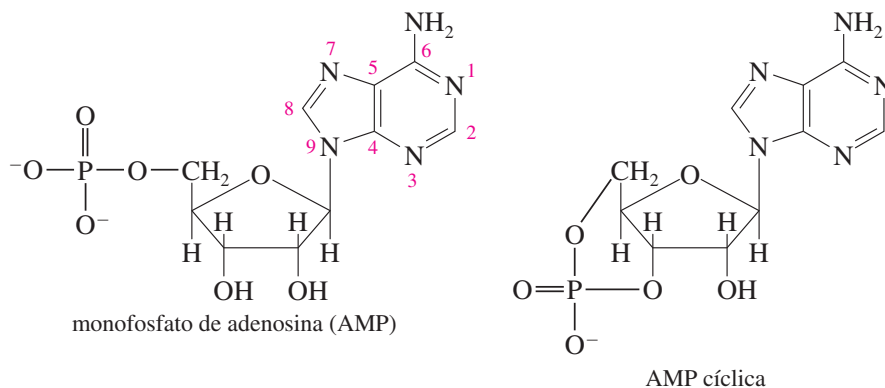
Micrografía electrónica de la cadena doble del ADN que se ha desenrollado de manera parcial para mostrar las cadenas individuales (Magnificación de 13,000X).

FIGURA 23-28

Replicación de la cadena doble del ADN. Una nueva cadena se ensambla sobre cada una de las cadenas originales, con la enzima ADN polimerasa formando los enlaces de éster fosfato del esqueleto.

Por lo general pensamos en los nucleótidos como los monómeros que forman el ADN y el ARN; sin embargo, estas biomoléculas versátiles sirven para una variedad de funciones adicionales. Aquí consideramos de manera breve unos cuantos usos adicionales de los nucleótidos.

AMP: Una hormona regulatoria El monofosfato de adenosina (AMP) también se encuentra en forma cíclica, donde los grupos 3' y 5'-hidroxilo están esterificados por el mismo grupo fosfato. Este *AMP cíclico* está involucrado en la transmisión y amplificación de las señales químicas de otras hormonas.

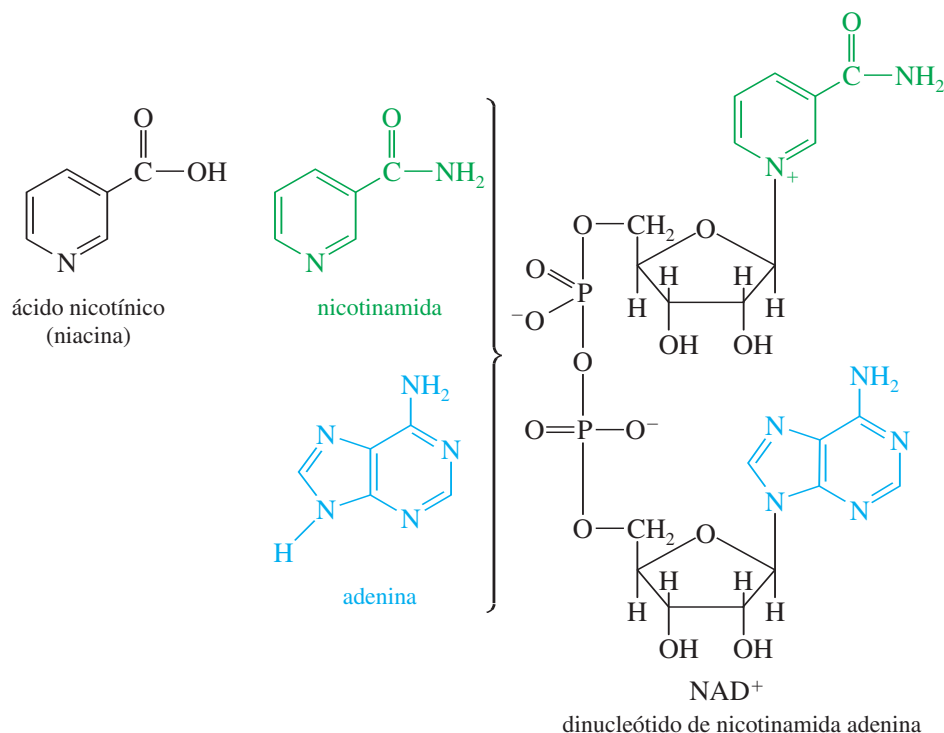


NAD: Una coenzima El dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) es uno de los principales reactivos de oxidación-reducción en los sistemas biológicos. Este nucleótido tiene la estructura de dos anillos de D-ribosa (un *dinucleótido*) enlazados por sus fosfatos 5'. La aglicona de una ribosa es la nicotinamida, y la aglicona de la otra es la adenina. Una deficiencia alimenticia del ácido nicotínico (niacina) conduce a la enfermedad llamada *pelagra*, ocasionada por la inhabilidad de sintetizar el suficiente dinucleótido de nicotinamida adenina.

23-24

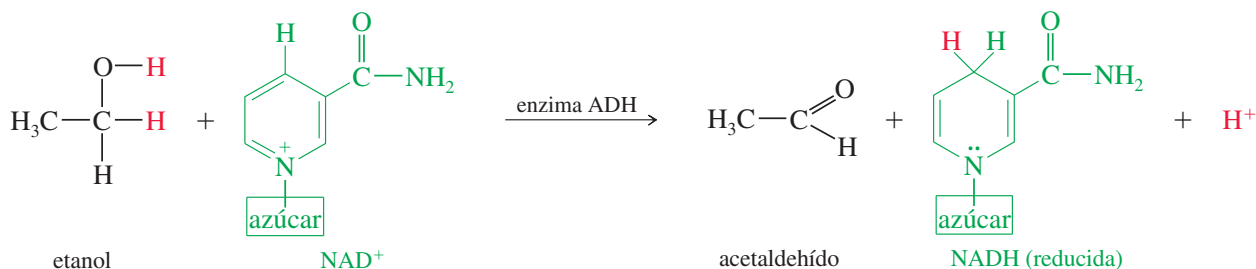
Funciones adicionales de los nucleótidos

La adenosina desaminasa reemplaza el grupo amino en el C6 con un grupo hidroxilo, un paso importante en el metabolismo de la purina. Una deficiencia genética de la enzima ocasiona una inmunodeficiencia severa, llamada "síndrome de bebé en una burbuja" debido a que el niño debe vivir en un entorno estéril.

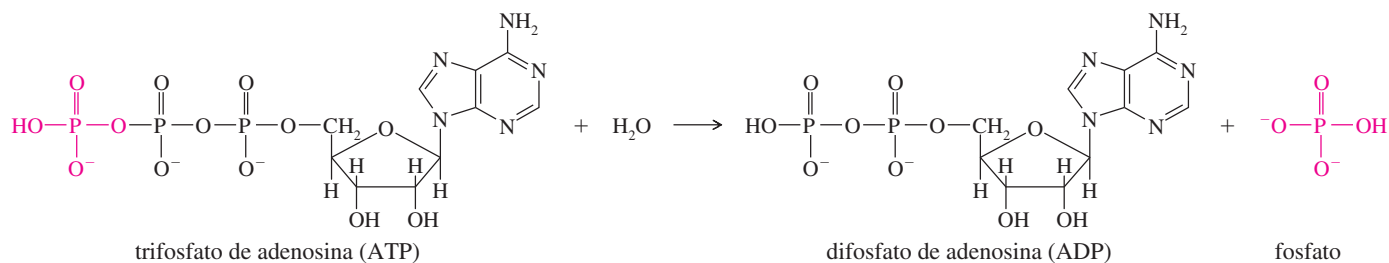


La adenosina también puede actuar como un neurotransmisor que induce el sueño. La cafeína bloquea el receptor de adenosina, lo que ocasiona desvelos o insomnio.

La siguiente ecuación muestra cómo la NAD⁺ sirve como el agente oxidante en la oxidación biológica de un alcohol. Sólo la porción de nicotinamida de la NAD mostrada toma lugar en la reacción. A la enzima que cataliza esta reacción se le llama alcohol deshidrogenasa (ADH).



ATP: una fuente de energía Cuando una glucosa se oxida en la célula viva, la energía liberada se usa para sintetizar *trifosfato de adenosina* (ATP), un anhídrido del ácido fosfórico. Como con la mayoría de los anhídridos, la hidrólisis del ATP es muy exotérmica. Los productos de la hidrólisis son difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico.



$$\Delta H^\circ = -31 \text{ kJ/mol } (-7.3 \text{ kcal/mol})$$

La naturaleza altamente exotérmica de la hidrólisis de ATP se explica en gran medida por los calores de hidratación de los productos. El ADP se hidrata casi tan bien como el ATP, pero el fosfato inorgánico tiene un calor de hidratación grande. La hidrólisis también reduce la repulsión electrostática de los tres grupos fosfato con carga negativa en el ATP. La hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) libera 31 kJ (7.3 kcal) de energía por mol de ATP. Ésta es la energía que las células musculares usan para contraerse y que todas las células usan para conducir sus procesos químicos endotérmicos.

ácido aldárico (ácido glicárico, ácido sacárico) Ácido dicarboxílico formado por la oxidación de ambos átomos de carbono extremos de un monosacárido. (p. 1114)

ácido aldónico (ácido glicónico) Ácido monocarboxílico formado por la oxidación del grupo aldehído de una aldosa. (p. 1113)

ácido desoxirribonucleico (ADN) Biopolímero de los desoxirribonucleótidos que sirve como una plantilla para la síntesis del ácido ribonucleico. El ADN también es la plantilla para su propia replicación, a través del desenrollado, el apareamiento y el enlace enzimático de las bases complementarias. (p. 1141)

ácido ribonucleico (ARN) Biopolímero de ribonucleótidos que controla la síntesis de proteínas. La síntesis del ARN por lo general está controlada y modelada a partir del ADN en la célula. (p. 1138)

aglicona Residuo distinto al azúcar enlazado al carbono anomérico de un glicósido (la forma acetal de un azúcar). Las agliconas por lo general se enlazan al azúcar a través del oxígeno o el nitrógeno. (p. 1117)

alditol (alcohol de azúcar) Polialcohol formado por la reducción del grupo carbonilo de un monosacárido. (p. 1112)

aldosa Monosacárido que contiene un grupo carbonilo de aldehído. (p. 1099)

almidones Clase de polímeros α -1,4' de la glucosa que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en plantas y animales. (p. 1135)

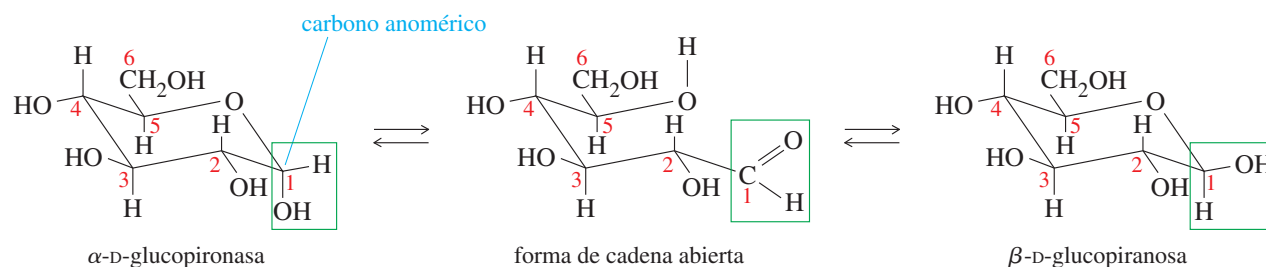
amilopectina: polímero α -1,4' ramificado de la D-glucopiranosas que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en las plantas. La ramificación ocurre en los enlaces glicosídicos α -1,6'.

amilosa: polímero α -1,4' lineal de la D-glucopiranosas que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en las plantas.

glucógeno: polímero α -1,4' ramificado de manera extensa de la D-glucopiranosas que se usa para el almacenamiento de carbohidratos en los animales. La ramificación ocurre en los enlaces glicosídicos α -1,6'.

amino azúcar Azúcar (como la glucosamina) en la cual un grupo hidroxilo es reemplazado por un grupo amino. (p. 1137)

anómeros Estereoisómeros de azúcares que sólo difieren en la configuración en el carbono anomérico. Los anómeros se clasifican como α o β dependiendo de si el grupo hidroxilo anomérico (o la aglicona en un glicósido) es trans (α) o cis (β) al $-\text{CH}_2\text{OH}$ terminal. (p. 1108)



azúcar reductor Cualquier azúcar que da una prueba de Tollens positiva. Las cetosas y las aldosas (en sus formas de hemiacetal) dan pruebas de Tollens positivas. (p. 1115)

azúcar (sacárido) Cualquier carbohidrato, sin importar su estructura, complejidad o sabor. Un azúcar sencillo es un monosacárido. (p. 1098)

carbohidratos (azúcares) Los polihidroxi aldehídos y cetonas, incluyendo sus derivados y polímeros. Muchos tienen la fórmula $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$ a partir de la cual reciben el nombre de "carbohidratos". (p. 1098)

carbono anomérico Carbono del hemiacetal en la forma cíclica de un azúcar (carbono del grupo carbonilo en la forma de cadena abierta). El carbono anomérico se identifica con facilidad debido a que es el único carbono con dos enlaces a átomos de oxígeno. (p. 1108)

celulosa Polímero α -1,4' lineal de la D-glucopiranosas. La celulosa forma las paredes celulares de las plantas y es el constituyente principal de la madera y el algodón. (p. 1134)

cetosa Monosacárido que contiene un grupo carbonilo de la cetona. (p. 1099)

degradación Reacción que ocasiona la pérdida de un átomo de carbono. (p. 1120)

degradación de Ruff Método para el acortamiento de la cadena de una aldosa en un átomo de carbono por medio del tratamiento con agua de bromo, seguido por peróxido de hidrógeno y $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$. (p. 1120)

desoxi azúcar Un azúcar en la que el grupo hidroxilo es reemplazado por un hidrógeno. Los desoxi azúcares son reconocidos por la presencia de un grupo metileno o un grupo metilo. (p. 1141)

dextrosa Isómero dextrorrotatorio común de la glucosa, D-(+)-glucosa. (p. 1110)

disacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma dos moléculas de monosacárido. (p. 1129)

enlace glicosídico Término general para un enlace acetal de un carbono anomérico que une dos unidades de monosacárido. (p. 1130)

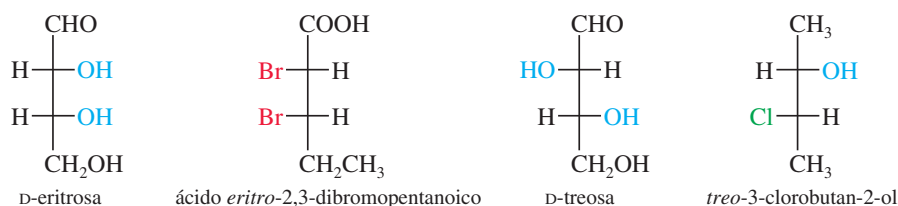
enlace galactosídico: enlace glicosídico que usa un enlace acetal del carbono anomérico de la galactosa.

enlace glucosídico: enlace glicosídico que usa un enlace acetal del carbono anomérico de la glucosa.

epímeros Dos azúcares diastereoméricos que sólo difieren en la configuración en un solo átomo de carbono asimétrico. Por lo general se especifica el átomo de carbono epimérico, como en "epímeros C4". Si no se especifica el carbono epimérico, se asume como el C2. A la interconversión de epímeros se le llama

epimerización. (pp. 1103, 1111)

eritro y treo Diastereómeros que tienen grupos similares en el mismo lado (eritro) o en lados opuestos (treo) de la proyección de Fischer. Esta terminología fue adaptada a partir de los nombres de las aldoteosas *eritrosa* y *treosa*. (p. 1102)



estructura primaria La estructura primaria de un ácido nucleico es la secuencia de los nucleótidos que conforman el polímero. Esta secuencia determina las características genéticas del ácido nucleico. (p. 1142)

furanosa Forma de hemiacetal cíclico de cinco miembros de un azúcar. (p. 1107)

furanósido Glicósido cíclico de cinco miembros. (p. 1116)

glicósido Forma de acetal cíclico de un azúcar. Los glicósidos son estables a las bases y son azúcares no reductores. Los glicósidos por lo general son **furanósidos** (cinco miembros) o **piranósidos** (seis miembros) y existen en las formas anoméricas α y β . (p. 1115)

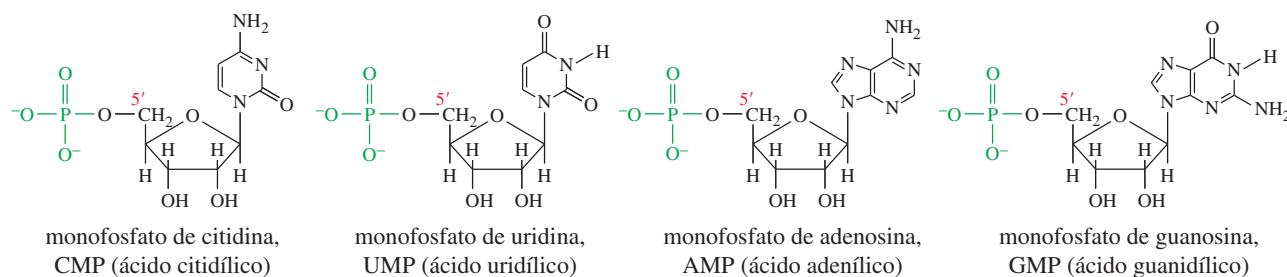
glucósido Glicósido derivado de la glucosa. (p. 1115)

monosacárido Un carbohidrato que no experimenta la hidrólisis de los enlaces glicosídicos para formar moléculas de azúcar más pequeñas. (p. 1098)

mutarrotación Cambio espontáneo en la rotación óptica que ocurre cuando un anómero puro de un azúcar en su forma de hemiacetal se equilibra con el otro anómero para formar una mezcla en equilibrio con un valor promedio de la rotación óptica. (p. 1110)

nucleósido N-glicósido de la β -D-ribofuranosa o de la β -D-desoxirribofuranosa, donde la aglicona es uno de los varios derivados de pirimidina o purina. (p. 1139)

nucleótido Éster de 5'-fosfato de un nucleósido. (p. 1140)



Los cuatro ribonucleótidos comunes del ARN

oligosacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma alrededor de dos a diez unidades de monosacárido, pero no tantas como un polisacárido. (p. 1134)

osazona Producto, que contiene dos grupos fenilhidrazona, que resulta de la reacción de un azúcar reductor con fenilhidracina. (p. 1119)

piranosa Forma de hemiacetal cíclico con seis miembros de un azúcar. (p. 1107)

piranósido Glicósido cíclico de seis miembros. (p. 1116)

polisacárido Carbohidrato cuya hidrólisis forma muchas moléculas de monosacárido. (p. 1134)

proyección de Haworth Representaciones de anillo planas de un azúcar cíclico. La proyección de Haworth no muestra las posiciones axiales y ecuatoriales de una piranosa, pero muestra las relaciones *cis* y *trans*. (p. 1105)

prueba de Tollens Prueba para azúcares reductores que emplea el mismo complejo de plata-amoniaco usado como una prueba para aldehídos. Una prueba positiva forma un precipitado de plata, con frecuencia en la forma de un espejo de plata. El reactivo de Tollens es básico y promueve los reordenamientos a un enodiol que interconvierte cetosas y aldosas. Por tanto, las aldosas y las cetosas dan pruebas de Tollens positivas si están en sus formas de hemiacetal, en equilibrio con las estructuras carbonílicas de cadena abierta. (p. 1114)

quitina Polímero β -1,4' de la *N*-acetilglucosamina que suministra la resistencia y rigidez a los exoesqueletos de los insectos y crustáceos. (p. 1137)

rayón Fibra comercial fabricada a partir de celulosa regenerada. (p. 1134)

reordenamiento a un enodiol reacción de Lobry de Bruyn-Alberta van Ekenstein) Tautomerización catalizada por una base que interconvierte aldosas y cetosas con un enodiol como un intermediario. Esta enolización también epimeriza el C2 y otros átomos de carbono. (p. 1111)

ribonucleótido Éster de 5'-fosfato de un **ribonucleósido**, un componente del ARN basado en la β -D-ribofuranosa y que contiene una de las cuatro bases heterocíclicas como la aglicona. (p. 1140)

serie D de los azúcares Todos los azúcares cuyo átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico en el D-(+)-gliceraldehído. La mayoría de los azúcares de origen natural son miembros de la serie D. (p. 1101)

serie L de los azúcares Todos los azúcares cuyo átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico en el L-(-)-gliceraldehído. Los azúcares de la serie L por lo común no se encuentran en la naturaleza. (p. 1101)

síntesis de Kiliani-Fischer Método para el alargamiento de una aldosa en el extremo del aldehído. La aldosa se convierte a dos aldosas epiméricas con un átomo de carbono adicional. Por ejemplo, la síntesis de Kiliani-Fischer convierte la D-arabinosa a una mezcla de D-glucosa y D-manosa. (p. 1121)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 23

1. Dibujar la proyección de Fischer de la glucosa y la conformación de silla del anómero β de la glucosa (todos los sustituyentes ecuatoriales) de memoria.
2. Reconocer las estructuras de otros anómeros y epímeros de la glucosa, dibujadas como proyecciones de Fischer o estructuras de silla, observando las diferencias de la estructura de la glucosa.
3. Nombrar de manera correcta los monosacáridos y disacáridos, y dibujar sus estructuras a partir de sus nombres.
4. Predecir cuáles carbohidratos mutarrotan, cuáles reducen el reactivo de Tollens y cuáles experimentan la epimerización y la isomerización en condiciones básicas. (Aquellos con hemiacetales libres lo harán, pero los glicósido con acetales completos no).
5. Predecir los productos de las siguientes reacciones de carbohidratos:

bromo en agua	NaOH y sulfato de dimetilo
ácido nítrico	anhídrido acético y piridina
NaBH_4 o H_2/Ni	fenilhidracina
alcoholes y H^+	degradación de Ruff
CH_3I y Ag_2O	síntesis de Kiliani-Fischer
6. Usar la información obtenida a partir de estas reacciones para determinar la estructura de un carbohidrato desconocido. Usar la información obtenida a partir de la metilación y de la ruptura con ácido peryódico para determinar el tamaño del anillo.
7. Dibujar los tipos comunes de enlaces glicosídicos y reconocer estos enlaces en disacáridos y polisacáridos.
8. Reconocer las estructuras del ADN y el ARN, y dibujar las estructuras de un ribonucleótido y un desoxirribonucleótido.

Problemas de estudio

23-52 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | | | |
|---------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| (a) aldosa | (b) cetosa | (c) ácido aldónico | (d) ácido aldárico | (e) glicósido |
| (f) aglicona | (g) azúcar | (h) anómeros | (i) eritro y treó | (j) epímeros |
| (k) furanosa | (l) piranosa | (m) proyección de Haworth | (n) monosacárido | (o) polisacárido |
| (p) disacárido | (q) ribonucleósido | (r) ribonucleótido | (s) desoxirribonucleótido | (t) osazona |
| (u) azúcar reductor | (v) amino azúcar | (w) enlace glicosídico | (x) un amino azúcar | (y) alditol |

23-53 La glucosa es el monosacárido más abundante. Dibuje de memoria la glucosa en

- (a) la proyección de Fischer de cadena abierta
- (b) la conformación de silla más estable del anómero de piranosa más estable
- (c) la proyección de Haworth del anómero de piranosa más estable

23-54 Sin consultar el capítulo, dibuje la conformación de silla de la

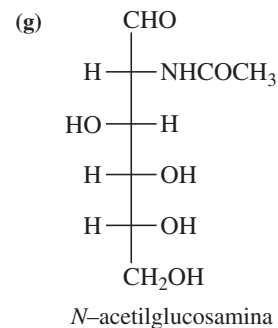
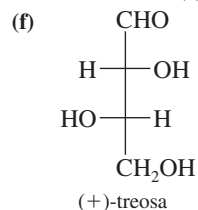
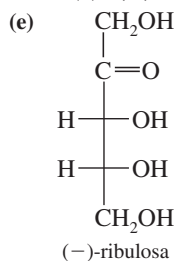
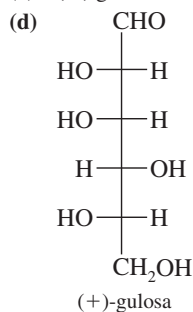
- (a) β -D-manopiranososa (el epímero C2 de la glucosa) (b) α -D-alopiranososa (el epímero C3 de la glucosa)
 (c) β -D-galactopiranososa (el epímero C4 de la glucosa)
 (d) *N*-acetilglucosamina, glucosa con el átomo de oxígeno en el C2 reemplazado por un grupo amino acetilado

23-55 Clasifique los siguientes monosacáridos. (Ejemplos: D-aldohexosa, L-cetotetrosa).

(a) (+) glucosa

(b) (-) arabinosa

(c) L-fructosa



23-56 (a) Dé los productos esperados cuando el (+)-gliceraldehído reacciona con HCN.

(b) ¿Cuál es la relación entre los productos?, ¿cómo podrían separarse?

(c) ¿Los productos son ópticamente activos? Explique.

23-57 Las configuraciones relativas de los estereoisómeros del ácido tartárico se establecieron por medio de las siguientes síntesis:

(1) D-(+)-gliceraldehído $\xrightarrow{\text{HCN}}$ diasterómeros A y B (separados)

(2) La hidrólisis de A y B usando $\text{Ba}(\text{OH})_2$ acuoso formó C y D, respectivamente.

(3) La oxidación con HNO_3 de C y D formó ácido (-)-tartárico y ácido meso-tartárico, respectivamente.

(a) Conoce la configuración absoluta del D-(+)-gliceraldehído. Use proyecciones de Fischer para mostrar las configuraciones absolutas de los productos A, B, C y D.

(b) Muestre las configuraciones absolutas de los tres estereoisómeros del ácido tartárico: ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, y ácido meso-tartárico.

23-58 Use la figura 23-3 (la familia D de las aldosas) para nombrar las siguientes aldosas.

(a) el epímero C2 de la D-arabinosa

(b) el epímero C3 de la D-manosa

(c) el epímero C3 de la D-treosa

(d) el enantiómero de la D-galactosa

(e) el epímero C5 de la D-glucosa

23-59 Dibuje los siguientes derivados de azúcares.

(a) metil- β -D-glucopiranosido

(b) 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-manopiranososa

(c) 1,3,6-tri-*O*-metil-D-fructofuranosa

(d) metil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido

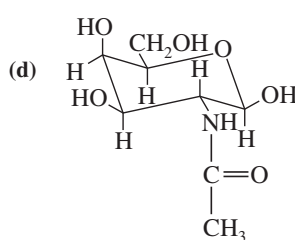
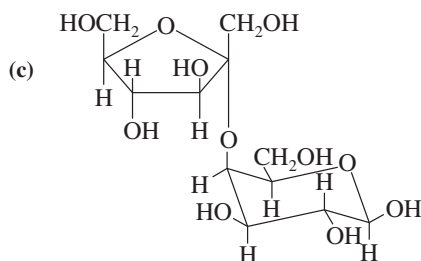
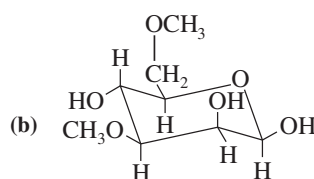
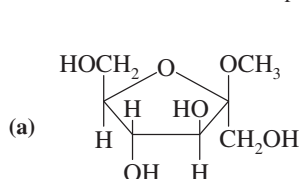
23-60 Dibuje las estructuras (usando las conformaciones de silla de las piranosas) de los siguientes disacáridos.

(a) 4-*O*-(α -D-glucopiranosil)-D-galactopiranososa

(b) α -D-fructofuranosil- β -D-manopiranosido

(c) 6-*O*-(β -D-galactopiranosil)-D-glucopiranososa

23-61 Dé el nombre sistemático completo para cada estructura.



23-62 ¿Cuáles de los azúcares mencionados en los problemas 23-59, 23-60 y 23-61 son azúcares reductores? ¿Cuáles experimentarían mutarrotación?

23-63 Prediga los productos obtenidos cuando la D-galactosa reacciona con cada reactivo.

(a) Br_2 y H_2O

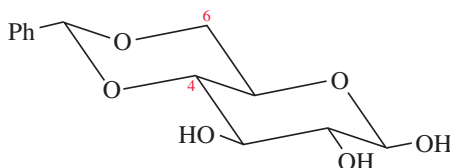
(b) NaOH , H_2O

(c) CH_3OH , H^+

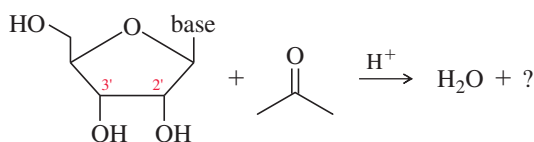
(d) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+ \text{OH}^-$

- (e) H_2 , Ni (f) Ac_2O y piridina (g) exceso de CH_3I , Ag_2O (h) NaBH_4
 (i) Br_2 , H_2O , después H_2O_2 y $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ (j) HCN , después H_3O^+ , después $\text{Na}(\text{Hg})$ (k) exceso de HIO_4

- 23-64** Se descubre que un disacárido reductor desconocido no se ve afectado por las enzimas invertasas. El tratamiento con una α -galactosidasa rompe el disacárido para formar una molécula de D-fructosa y una molécula de D-galactosa. Cuando el disacárido se trata con yodometano y óxido de plata, y después se hidroliza en una disolución ácida, los productos son 2,3,4,6-tetra-O-metilgalactosa y 1,3,4-tri-O-metilfructosa. Proponga una estructura para este disacárido y dé su nombre sistemático completo.
- 23-65** (a) ¿Cuáles de las D-aldopentosas formarán ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación con HNO_3 ?
 (b) ¿Cuáles de las D-aldotetrosas formarán ácidos aldáricos ópticamente activos en la oxidación con HNO_3 ?
 (c) Se sabe que el azúcar X es conocido como una D-aldohexosa. En la oxidación con HNO_3 X forma un ácido aldárico ópticamente inactivo. Cuando X se degrada a una aldopentosa, la oxidación de la aldopentosa forma un ácido aldárico ópticamente activo. Determine la estructura de X.
 (d) Aun cuando el azúcar X forma un ácido aldárico ópticamente inactivo, la pentosa formada por la degradación forma un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Este hallazgo contradice el principio de que los reactivos ópticamente inactivos no pueden formar productos ópticamente activos?
 (e) Muestre qué producto resulta si la aldopentosa formada a partir de la degradación de X se degrada posteriormente a una aldotetrosa. ¿El HNO_3 oxida esta aldotetrosa a un ácido aldárico ópticamente activo?
- 23-66** Cuando la goma del arbusto *Sterculia setigera* se somete a una hidrólisis ácida, se encuentra que uno de los componentes solubles en agua del hidrolizado es la tagatosa. Se conoce la siguiente información acerca de la tagatosa:
- (1) Fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.
 - (2) Experimenta mutarrotación.
 - (3) No reacciona con agua de bromo.
 - (4) Reduce el reactivo de Tollens para formar ácido D-galactónico y ácido D-talónico.
 - (5) La metilación de la tagatosa (usando CH_3I y Ag_2O) seguida por la hidrólisis ácida forma 1,3,4,5-tetra-O-metiltagatosa.
- (a) Dibuje una estructura en una proyección de Fischer para la forma de cadena abierta de la tagatosa.
 (b) Dibuje la conformación más estable de la forma de hemiacetal cíclico más estable de la tagatosa.
- 23-67** Después de una serie de síntesis de Kiliani-Fischer sobre el (+)-gliceraldehído, se aisló un azúcar desconocido a partir de la mezcla de la reacción. Se obtuvo la siguiente información experimental:
- (1) Fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.
 - (2) Experimenta mutarrotación.
 - (3) Reacciona con agua de bromo para formar un ácido aldónico.
 - (4) Reacciona con la fenilhidracina para formar una osazona, pf 178 °C.
 - (5) Reacciona con HNO_3 para formar un ácido aldárico ópticamente activo.
 - (6) La degradación de Ruff seguida por la oxidación con HNO_3 forma un ácido aldárico ópticamente inactivo.
 - (7) Dos degradaciones de Ruff seguidas por la oxidación con HNO_3 forman ácido *meso*-tartárico.
 - (8) La formación del metilglicósido (usando CH_3OH y HCl), seguida por una oxidación con ácido peryódico, forma una mezcla de productos que incluye al (+)-gliceraldehído.
- (a) Dibuje una proyección de Fischer para la forma de cadena abierta del azúcar desconocido. Use la figura 23-3 para nombrar el azúcar.
 (b) Dibuje la conformación más estable de la forma de hemiacetal cíclico más estable de este azúcar, y dé a la estructura un nombre sistemático completo.
- *23-68** Algunos grupos protectores pueden bloquear dos grupos OH de un carbohidrato al mismo tiempo. Aquí se muestra uno de tales grupos, que protege los grupos 4-OH y 6-OH de la β -D-glucosa.



- (a) ¿Qué tipo de grupo funcional está involucrado en este grupo protector?
 (b) ¿Qué glucosa reaccionó con él para formar este compuesto protegido?
 (c) Cuando este grupo protector se adiciona a la glucosa, se forma un nuevo centro quiral. ¿En dónde pasa esto? Dibuje el estereoisómero que tiene la otra configuración en este centro quiral. ¿Cuál es la relación entre estos dos estereoisómeros del compuesto protegido?
 (d) ¿Cuál de los dos estereoisómeros en el inciso (c) espera que sea el producto principal?, ¿por qué?
 (e) Un grupo protector similar, llamado un acetónido, puede bloquear la reacción en los oxígenos 2' y 3' de un ribonucleósido. Este derivado protegido se forma por medio de la reacción del nucleósido con acetona en una catálisis ácida. A partir de esta información, dibuje el producto protegido formado por la reacción.



23-69 Dibuje las estructuras de los siguientes nucleótidos.

- (a) trifosfato de guanosina (GTP)
- (b) monofosfato de desoxicitidina (dCMP)
- (c) monofosfato de guanosina cíclico (GMPC)

23-70 Dibuje la estructura de un segmento con cuatro residuos de ADN con la siguiente secuencia.

(extremo 3') G-T-A-C (extremo 5')

23-71 Al descubrimiento de Erwin Chargaff de que el ADN contiene cantidades equimolares de guanina y citosina, y también cantidades equimolares de adenina y timina se le ha llegado a conocer como *regla de Chargaff*:

$$G = C \text{ y } A = T$$

- (a) ¿La regla de Chargaff implica que en el ADN existen cantidades iguales de guanina y adenina? Es decir, ¿ $G = A$?
- (b) ¿La regla de Chargaff implica que la suma de los residuos de purina es igual a la suma de los residuos de pirimidina? Es decir, ¿ $A + G = C + T$?
- (c) ¿La regla de Chargaff sólo aplica para un ADN de cadena doble o también aplicaría a cada cadena individual si se separara la cadena de hélice doble en sus dos cadenas complementarias?

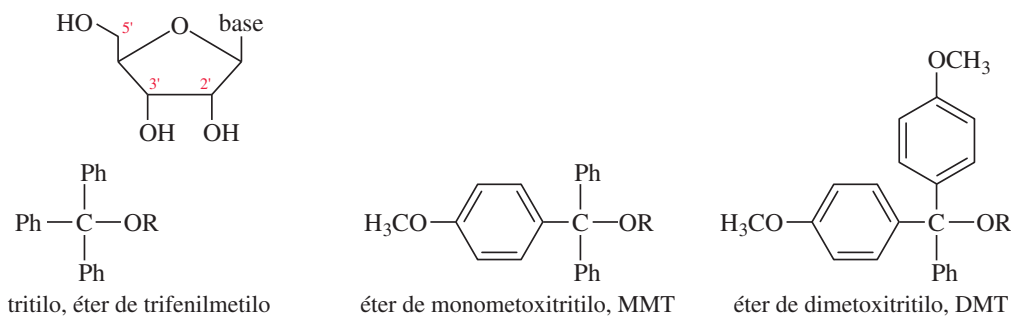
23-72 Los retrovirus como VIH, el patógeno responsable del SIDA, incorporan una plantilla de ARN que se copia en el ADN durante la infección. La enzima *transcriptasa inversa* que copia el ARN en el ADN es relativamente no selectiva y propensa a errores, lo que conduce a una velocidad de mutación alta. Su falta de selectividad es explotada por el fármaco contra el VIH AZT (3'-azido-2',3'-dideoximidina), el cual se fosforila y se incorpora al ADN por la transcriptasa inversa, donde actúa como un finalizador de cadena. Las ADN polimerasas de los mamíferos son más selectivas, y tienen una afinidad baja al AZT, por lo que su toxicidad es relativamente baja.

Dibuje las estructuras del AZT y la desoxitimidina natural. Dibuje la estructura del 5'-trifosfato de AZT, el derivado que inhibe la transcriptasa inversa.

***23-73** La exposición a ácido nitroso (vea la sección 19-17), en ocasiones encontrado en las células, puede convertir la citosina en uracilo.

- (a) Proponga un mecanismo para esta conversión.
- (b) Explique cómo sería mutagénica esta conversión en la replicación.
- (c) El ADN por lo general incluye a la timina, en vez de uracilo (encontrado en el ARN). Considerando este hecho, explique por qué la mutación inducida por el ácido nitroso de la citosina a uracilo es más sencilla de reparar en el ADN que en el ARN.

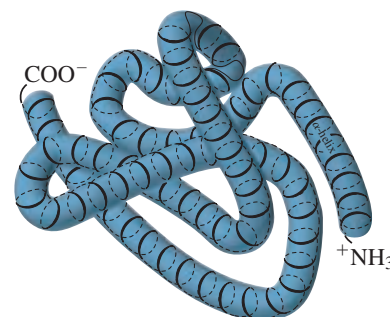
***23-74** H. G. Khorana ganó el premio Nobel de Medicina en 1968 por el desarrollo de la síntesis del ADN y el ARN, y por ayudar a descifrar el código genético. Parte de la química que desarrolló fue el uso de grupos protectores selectivos para los grupos 5'-OH de los nucleósidos.



El derivado de éter de tritilo de sólo el grupo 5'-OH se obtiene por medio de la reacción del nucleósido con cloruro de tritilo, cloruro de MMT o cloruro de DMT y una base como la Et_3N . El éter de tritilo puede sustraerse en un ácido acuoso diluido. Los derivados de DMT se hidrolizan más rápido, seguidos por los derivados de MMT y los derivados de tritilo más lentos.

- (a) Dibuje el producto con el derivado de tritilo en el oxígeno 5'.
- (b) Explique por qué el derivado de tritilo es selectivo para el grupo 5'-OH. ¿Por qué no reacciona en 2' o 3'?
- (c) ¿Por qué el grupo DMT es más fácil de sustraer en condiciones ácidas diluidas? ¿Por qué la disolución se vuelve anaranjada de manera instantánea cuando se adiciona un ácido a un derivado de DMT?

24

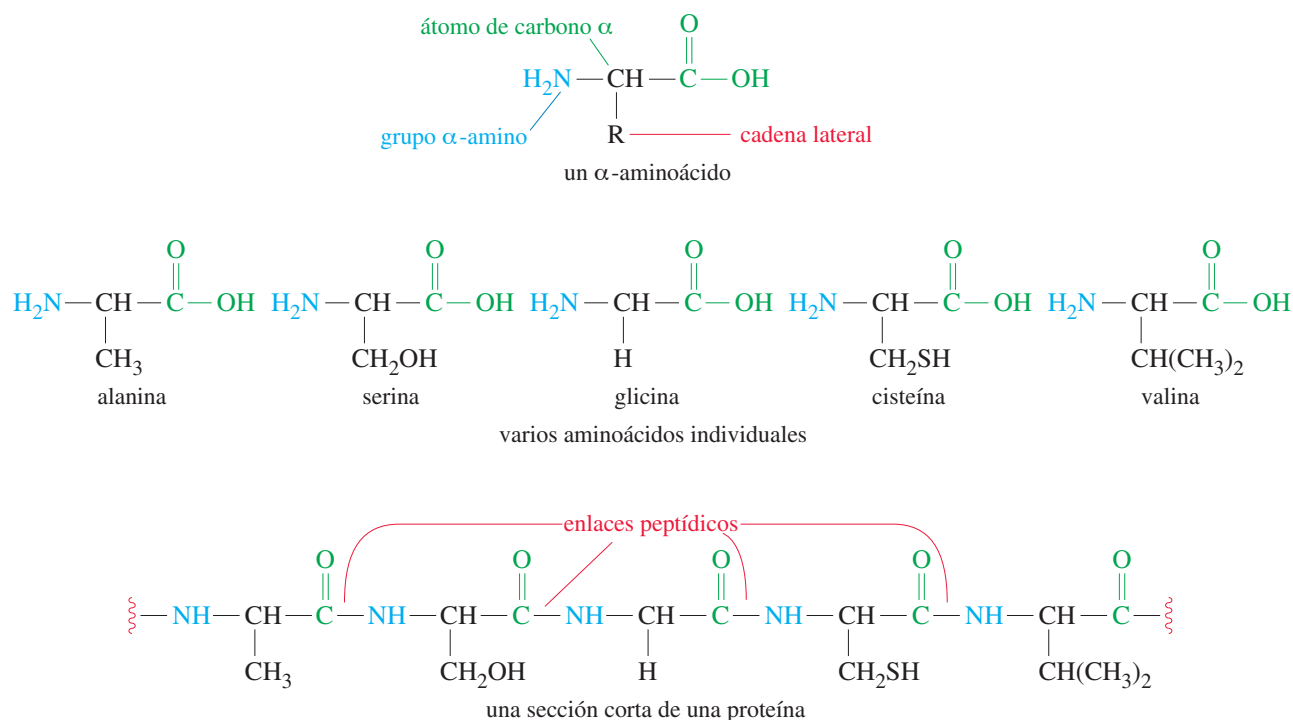
AMINOÁCIDOS,
PÉPTIDOS Y
PROTEÍNAS

24-1

Introducción

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en los animales que desempeñan funciones importantes tanto en estructura como en la función de las células.

Las proteínas son biopolímeros de los **α -aminoácidos**, llamados así debido a que el grupo amino está enlazado al átomo de carbono α adyacente al grupo carbonilo. Las propiedades físicas y químicas de una proteína están determinadas por los aminoácidos que la constituyen. Las subunidades individuales de los aminoácidos se unen por medio de enlaces de amida llamados **enlaces peptídicos**. La figura 24-1 muestra la estructura general de un α -aminoácido y una proteína.



■ FIGURA 24-1

Estructura de una proteína general y sus aminoácidos que la constituyen. Los aminoácidos están unidos por medio de enlaces amida llamados enlaces peptídicos.

TABLA 24-1

Ejemplos de las funciones que presentan las proteínas

Tipo de proteína	Ejemplo	Función del ejemplo
proteínas estructurales	colágeno, queratina	fortalecen tendones, piel, cabello, uñas
enzimas	ADN polimerasa	replica y repara el ADN
proteínas transportadoras	hemoglobina	transporta O ₂ a las células
proteínas contráctiles	actina, miosina	ocasionan la contracción de los músculos
proteínas protectoras	anticuerpos	complejo con proteínas externas
hormonas	insulina	regula el metabolismo de la glucosa
toxinas	venenos de serpientes	incapacitan a la presa

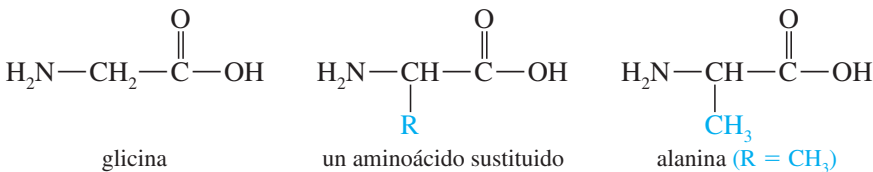
Las proteínas tienen una sorprendente variedad de propiedades estructurales y catalíticas como resultado de sus diversas composiciones de aminoácidos. Debido a su versatilidad, las proteínas desempeñan diversas funciones asombrosas en los organismos vivos. En la tabla 24-1 se detallan algunas de las funciones de los principales tipos de proteínas.

El estudio de las proteínas es una de las ramas principales de la bioquímica y no existe una división clara entre la química orgánica de las proteínas y su bioquímica. En este capítulo comenzamos con el estudio de las proteínas aprendiendo acerca de sus constituyentes, los aminoácidos. También explicamos cómo se unen los monómeros de los aminoácidos al polímero de la proteína, y cómo las propiedades de una proteína dependen de las propiedades de sus aminoácidos que la constituyen. Estos conceptos son necesarios para el estudio posterior de la estructura y función de las proteínas en un curso de bioquímica.

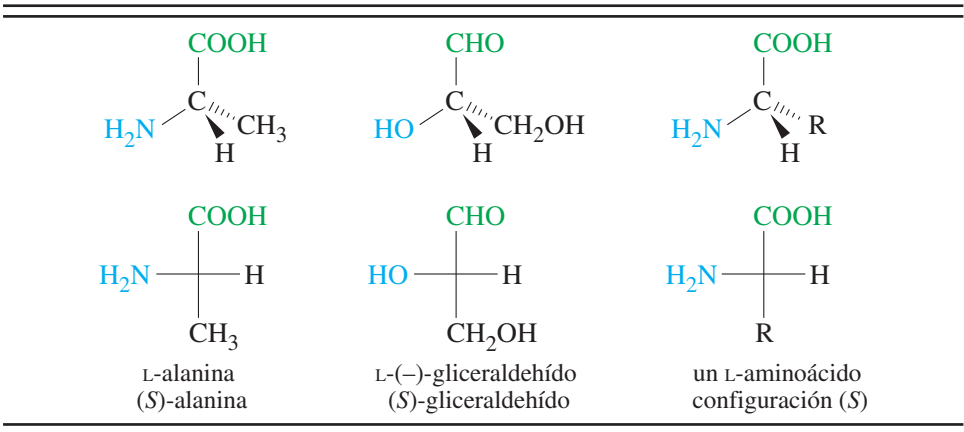
24-2

Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos

El término **aminoácido** podría significar cualquier molécula que contenga un grupo amino y cualquier tipo de grupo ácido; sin embargo, el término casi siempre se usa para referirse a un ácido carboxílico α-amino. El α-aminoácido más sencillo es el ácido aminoacético, llamado *glicina*. Otros aminoácidos comunes tienen cadenas laterales (simbolizadas con R) sustituidas en el átomo de carbono α. Por ejemplo, la alanina es el aminoácido con un grupo metilo como cadena lateral.



Con excepción de la glicina, todos los demás α-aminoácidos son quirales. En todos los aminoácidos quirales, el centro de quiralidad es el átomo de carbono α asimétrico. La mayor parte de los aminoácidos que se encuentran en forma natural tienen la configuración (S) en el átomo de carbono α. La figura 24-2 muestra una proyección de Fischer del enantiómero (S) de la alanina, con la cadena de carbonos a lo largo de la vertical y el carbono del grupo carbonilo en la parte superior. Observe que la configuración de la (S)-alanina es similar a la del L-(–)-gliceraldehído, con el grupo amino a la izquierda en la proyección de Fischer. Debido a que su



■ FIGURA 24-2
Casi todos los aminoácidos que se encuentran en forma natural tienen la configuración (S). Se les llaman L-aminoácidos debido a que su estereoquímica se parece a la del L-(–)-gliceraldehído.

estereoquímica es similar a la del L-(–)-gliceraldehído, los (*S*)-aminoácidos de estado natural se clasifican como **L-aminoácidos**.

Aunque los D-aminoácidos en ocasiones se encuentran en la naturaleza, asumiremos que en general los aminoácidos que se discutirán más adelante son los L-aminoácidos comunes. Recuerde una vez más que la nomenclatura D y L, así como los descriptores *R* y *S*, dan la configuración del átomo de carbono asimétrico. Esto no implica al signo de la rotación óptica, (+) o (–), el cual se debe determinar de manera experimental.

Los aminoácidos combinan muchas de las propiedades y reacciones de las aminas y de los ácidos carboxílicos. La combinación de un grupo amino básico y un grupo carboxílico ácido en la misma molécula también resulta en algunas propiedades y reacciones únicas. Las cadenas laterales de algunos aminoácidos tienen grupos funcionales adicionales que conducen a propiedades interesantes y presentan reacciones que les son propias.

24-2A Aminoácidos estándar de las proteínas

Los **aminoácidos estándar** son los 20 α -aminoácidos comunes que se encuentran en casi todas las proteínas. Los aminoácidos estándar difieren entre sí en la estructura de las cadenas laterales unidas a sus átomos de carbono α . Todos los aminoácidos estándar son L-aminoácidos. La tabla 24-2 muestra los 20 aminoácidos estándar, agrupados de acuerdo con las propiedades

Las bacterias requieren de enzimas específicas, llamadas racemasas, para interconvertir los aminoácidos D y L. Los mamíferos no usan aminoácidos D, por los que los compuestos que bloquean a las racemasas no afectan a los mamíferos y son antibióticos prometedores.

TABLA 24-2

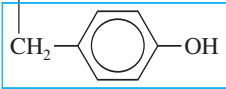
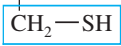
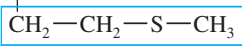
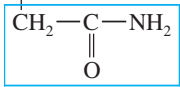
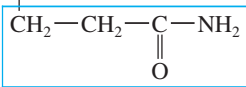
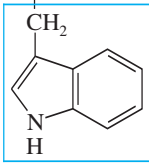
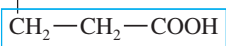
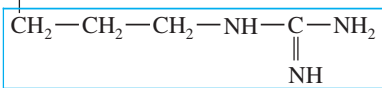
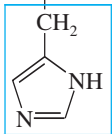
Aminoácidos estándar

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	Punto isoelectrónico
la cadena lateral es no polar, H o alquilo					
glicina	G	Gli	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	ninguno	6.0
alanina	A	Ala	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
*valina	V	Val	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
*leucina	L	Leu	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
*isoleucina	I	Ile	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	grupo alquilo	6.0
*fenilalanina	F	Fen	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	grupo aromático	5.5
prolina	P	Pro	$\begin{array}{c} \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \backslash \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array}$	estructura cíclica rígida	6.3
la cadena lateral contiene un —OH					
serina	S	Ser	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	grupo hidroxilo	5.7
*treonina	T	Tre	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	grupo hidroxilo	5.6

(Continúa)

TABLA 24-2

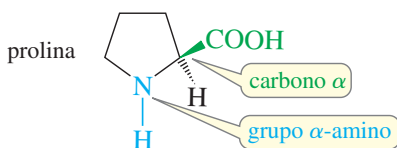
Aminoácidos estándar (continuación)

Nombre	Símbolo	Abreviación	Estructura	Grupo funcional en la cadena lateral	Punto isoelectrico
tirosina	Y	Tir	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	grupo —OH fenólico	5.7
la cadena lateral contiene azufre					
cisteína	C	Cis	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	tiol	5.0
*metionina	M	Met	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	sulfuro	5.7
la cadena lateral contiene nitrógeno no básico					
asparagina	N	Asn	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	amida	5.4
glutamina	Q	Gln	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	amida	5.7
*triptófano	W	Trp	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	indol	5.9
la cadena lateral es ácida					
ácido aspártico	D	Asp	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	ácido carboxílico	2.8
ácido glutámico	E	Glu	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	ácido carboxílico	3.2
la cadena lateral es básica					
*lisina	K	Lis	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	grupo amino	9.7
*arginina	R	Arg	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	grupo guanidino	10.8
*histidina	H	His	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 	anillo de imidazol	7.6

*aminoácido esencial

químicas de sus cadenas laterales. A cada aminoácido se le da una abreviación de tres letras y un símbolo de una letra (verde) para su uso al escribir las estructuras de las proteínas.

Observe en la tabla 24-2 cómo la prolina es diferente de los demás aminoácidos estándar. Su grupo amino está fijo en un anillo en su átomo de carbono α . Esta estructura cíclica da lugar a una resistencia y a una rigidez adicionales en los péptidos que contienen prolina.



PROBLEMA 24-1

Dibuje representaciones tridimensionales para los siguientes aminoácidos.

- (a) L-fenilalanina (b) L-histidina (c) D-serina (d) L-triptófano

PROBLEMA 24-2

La mayoría de los aminoácidos en estado natural tienen centros de quiralidad (los átomos de carbono α asimétricos) que se les nombra (*S*) por la convención de Cahn-Ingold-Prelog (sección 5-3). Sin embargo, la forma en estado natural común de la cisteína tiene un centro de quiralidad que se le nombra (*R*).

- (a) ¿Cuál es la relación entre la (*R*)-cisteína y la (*S*)-alanina? ¿Tienen la configuración tridimensional opuesta (como los nombres podrían sugerir) o la misma?
- (b) (*S*)-alanina es un L-ácido (figura 24-2). ¿La (*R*)-cisteína es un D-aminoácido o un L-aminoácido?

24-2B Aminoácidos esenciales

Los humanos pueden sintetizar casi la mitad de los aminoácidos necesarios para formar proteínas. Otros aminoácidos, llamados **aminoácidos esenciales**, deben suministrarse en la dieta. Los diez aminoácidos esenciales, marcados con asterisco (*) en la tabla 24-2, son los siguientes:

arginina (Arg)	valina (Val)	metionina (Met)	leucina (Leu)
treonina (Tre)	fenilalanina (Fen)	histidina (His)	isoleucina (Ile)
lisina (Lis)	triptófano (Trp)		

A las proteínas que proveen todos los aminoácidos esenciales en las proporciones casi correctas para la nutrición humana se les llaman **proteínas completas**. Ejemplos de las proteínas completas son aquellas que se encuentran en la carne, pescado, leche y huevos. Alrededor de 50 g de proteína completa por día es lo adecuado para los humanos adultos.

A las proteínas que son bastante deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales se les llaman **proteínas incompletas**. Si la proteína en la dieta de una persona proviene principalmente de una fuente incompleta, la cantidad de proteína humana que puede sintetizarse está limitada por las cantidades de los aminoácidos deficientes. Las proteínas de las plantas por lo general son proteínas incompletas. El arroz, el maíz y el trigo son deficientes en lisina. El arroz también carece de treonina y el maíz carece de triptófano. El frijol, los guisantes y otras leguminosas son las que tienen proteínas más completas entre las plantas comunes, pero son deficientes en metionina.

Los vegetarianos pueden lograr una ingesta adecuada de aminoácidos esenciales si comen muchos alimentos a partir de distintas plantas. Las proteínas de las plantas pueden elegirse como complementarias, con algunos alimentos que suministren los aminoácidos que los otros carecen. Una alternativa es complementar la dieta vegetariana con una fuente rica en proteína completa como la leche o los huevos.

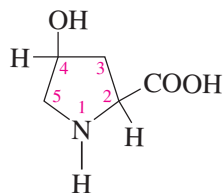
La gelatina está hecha de colágeno, la cual es una proteína estructural compuesta principalmente de glicina, prolina e hidroxiprolina. Como resultado, la gelatina tiene un valor nutricional bajo debido a su carencia de varios de los aminoácidos esenciales.

PROBLEMA 24-3

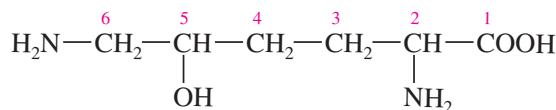
El herbicida *glifosato* (Roundup®) mata las plantas inhibiendo una enzima necesaria para la síntesis de la fenilalanina. Sin la fenilalanina, la planta no puede formar las proteínas que necesita y con el tiempo se debilita y muere. Aunque una cantidad pequeña de glifosato es mortal para una planta, su toxicidad en los humanos es bastante baja. Sugiera por qué este herbicida poderoso tiene poco efecto en los humanos.

24-2C Aminoácidos raros e inusuales

Además de los aminoácidos estándar, en las proteínas se encuentran otros aminoácidos en cantidades menores. Por ejemplo, la 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina son versiones hidroxiladas de los aminoácidos estándar. Se les llaman aminoácidos *raros*, aun cuando es común encontrarlos en el colágeno.

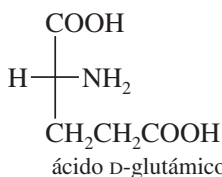


4-hidroxiprolina

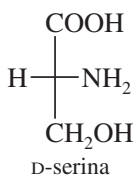


5-hidroxilisina

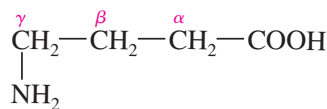
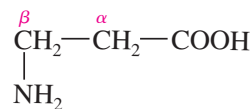
Algunos de los enantiómero D de los aminoácidos menos comunes se encuentran también en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido D-glutámico se encuentra en las paredes celulares de muchas bacterias y la D-serina se encuentra en las lombrices de tierra. Algunos aminoácidos de estado natural no son α -aminoácidos: el ácido γ -aminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores en el cerebro y la β -alanina es un constituyente del ácido pantoténico que es una vitamina.



ácido D-glutámico



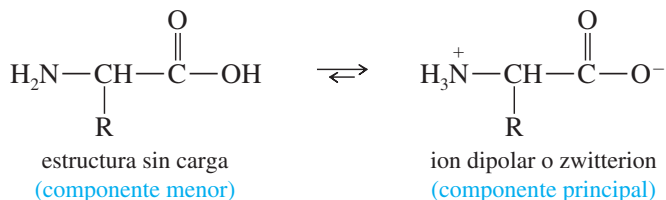
D-serina

ácido γ -aminobutírico β -alanina

Propiedades ácido-base de los aminoácidos

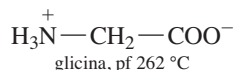
24-3

Aunque por lo regular escribimos los aminoácidos con un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) y el grupo amino ($-\text{NH}_2$) intactos, su estructura real es iónica y depende del pH. El grupo carboxilo pierde un protón, formando un ion carboxilato, y el grupo amino es protonado a un ion amonio. A esta estructura se le llama **ion dipolar** o **zwitterion** (del alemán “ion dipolar”).



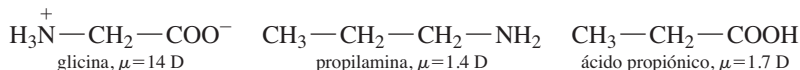
La naturaleza dipolar de los aminoácidos proporciona algunas propiedades poco usuales:

1. Los aminoácidos tienen **puntos de fusión altos**, por lo general arriba de los 200 °C.



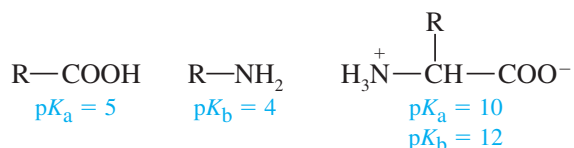
glicina, pf 262 °C

2. Los aminoácidos son más **solubles en agua** que en éter, diclorometano y otros disolventes orgánicos comunes.
3. Los aminoácidos tienen **momentos dipolares mayores** (μ) que las aminas o los ácidos sencillos.

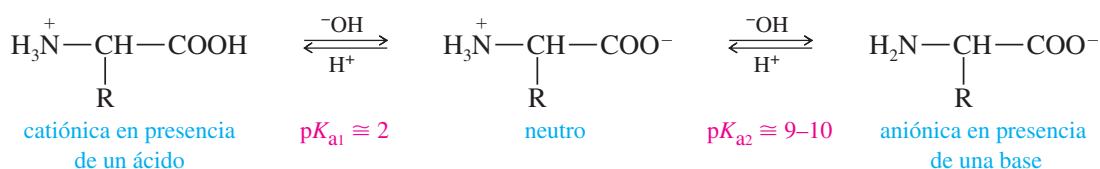


4. Los aminoácidos son **menos ácidos que la mayoría de los ácidos carboxílicos** y **menos básicos que la mayoría de las aminas**. De hecho, la parte ácida de la molécula de ami-

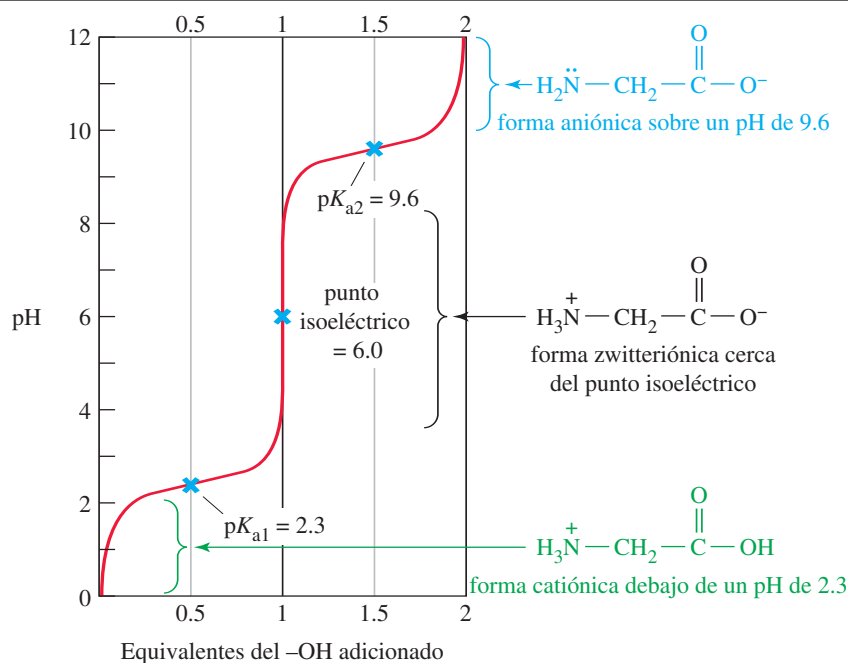
noácido es el grupo —NH_3^+ no un grupo —COOH . La parte básica es el grupo —COO^- , y no el grupo —NH_2 libre.



Debido a que los aminoácidos contienen tanto grupos ácidos (—NH_3^+) como grupos básicos (—COO^-), son *anfotéricos* (tienen propiedades ácidas y básicas). La forma predominante del aminoácido depende del pH de la disolución. En una disolución ácida, el grupo —COO^- se protona a un grupo —COOH libre y la molécula tiene una carga total positiva. A medida que se eleva el pH, el —COOH pierde su protón a alrededor de un pH de 2. A este punto se le llama pK_{a1} , la primera constante de disociación ácida. A medida que se eleva más el pH, el grupo —NH_3^+ pierde su protón a alrededor de un pH de 9 o 10. A este punto se le llama pK_{a2} , la segunda constante de disociación ácida. Arriba de este pH, la molécula tiene una carga total negativa.



La figura 24-3 muestra una curva de titulación para la glicina. La curva comienza en la parte inferior izquierda, donde la glicina está por completo en su forma catiónica. La base se adiciona lentamente y se registra el pH. A un pH de 2.3, la mitad de la forma catiónica se ha convertido a la forma zwitteriónica. A un pH de 6.0, casi toda la glicina está en la forma zwitteriónica. A un pH de 9.6, la mitad de la forma zwitteriónica se ha convertido a la forma básica. En esta gráfica podemos observar que la glicina está principalmente en la forma catiónica en los valores de pH debajo de 2.3, en la forma zwitteriónica en valores de pH entre 2.3 y 9.6, y en la forma aniónica en valores de pH arriba de 9.6. Si variamos el pH de la disolución, podemos controlar la carga en la molécula. Esta capacidad de controlar la carga de un aminoácido es útil para la separación e identificación de aminoácidos por medio de la electroforesis, como se describe en la sección 24-4.



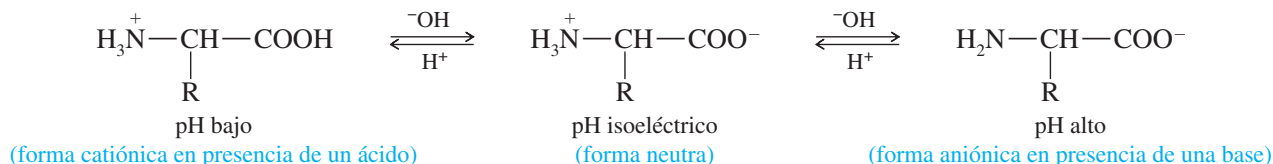
■ FIGURA 24-3

Curva de titulación para la glicina. El pH controla la carga en la glicina: catiónica debajo de un pH de 2.3; zwitteriónica entre un pH de 2.3 y 9.6; y aniónica arriba de un pH de 9.6. El pH isoeléctrico es de 6.0.

24-4

Puntos isoelectrónicos y electroforesis

Un aminoácido tiene una carga positiva en una disolución ácida (pH bajo) y una carga negativa en una disolución básica (pH alto). Debe haber un pH intermedio donde el aminoácido esté balanceado de igual manera entre las dos formas, como el zwitterion dipolar con una carga neta de cero. A este pH se le llama **pH isoelectrónico** o **punto isoelectrónico**.



En la tabla 24-2 se presentan los puntos isoelectrónicos de los aminoácidos estándar. Observe que el pH isoelectrónico depende de la estructura del aminoácido de una manera predecible.

aminoácidos ácidos:	ácido aspártico (2.8), ácido glutámico (3.2)
aminoácidos neutros:	(5.0 a 6.3)
aminoácidos básicos:	lisina (9.7), arginina (10.8), histidina (7.6)

Las cadenas laterales del ácido aspártico y el ácido glutámico contienen grupos carboxílicos ácidos. Estos aminoácidos tienen puntos isoelectrónicos ácidos de alrededor de un pH de 3. Se necesita una disolución ácida para evitar la desprotonación del segundo grupo ácido carboxílico y para mantener el aminoácido en un estado isoelectrónico neutro.

Los aminoácidos básicos (histidina, lisina y arginina) tienen puntos isoelectrónicos a valores de pH de 7.6, 9.7 y 10.8, respectivamente. Estos valores reflejan la basicidad débil del anillo de imidazol, la basicidad intermedia de un grupo amino y la basicidad fuerte del grupo guanidino. Se necesita una disolución básica en cada caso para prevenir la protonación de la cadena lateral básica para mantener el aminoácido eléctricamente neutro.

Los demás aminoácidos se consideran neutros, sin cadenas laterales muy ácidas o básicas. Sus puntos isoelectrónicos son ligeramente ácidos (de alrededor de 5 a 6) debido a que el grupo $-\text{NH}_3^+$ es ligeramente más ácido que el grupo básico $-\text{COO}^-$.

PROBLEMA 24-4

Dibuje la estructura de la forma predominante de

- (a) isoleucina a pH 11 (b) prolina a pH 2
 (c) arginina a pH 7 (d) ácido glutámico a pH 7
 (e) una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a (i) pH 6; (ii) pH 11; (iii) pH 2

Consejo para resolver problemas

En su punto isoelectrónico (PIE), un aminoácido tiene una carga neta de cero, con el NH_3^+ y el COO^- balanceándose entre sí. En una disolución más ácida (pH más bajo), el grupo carbonilo se protona y la carga neta es positiva. En una disolución más básica (pH más alto), el grupo amino pierde su protón y la carga neta es negativa.

PROBLEMA 24-5

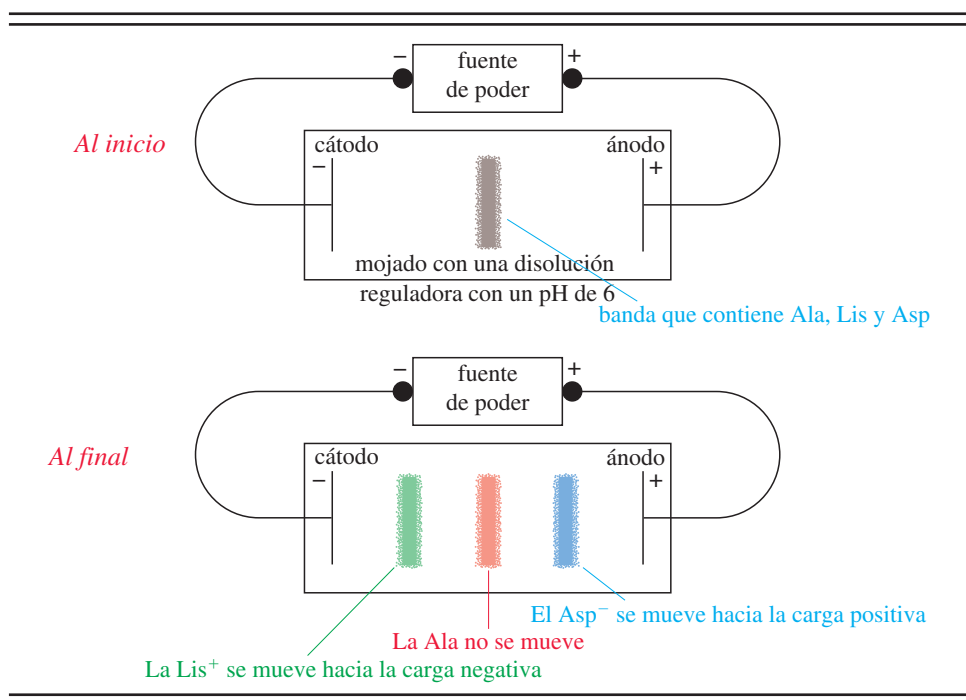
Dibuje las formas de resonancia del grupo guanidino protonado y explique por qué la arginina tiene un punto isoelectrónico demasiado básico.

PROBLEMA 24-6

Aunque el triptófano contiene una amina heterocíclica, se considera un aminoácido neutro. Explique por qué el nitrógeno del indol del triptófano es más básico que uno de los nitrógenos del imidazol de la histidina.

La **electroforesis** usa las diferencias en los puntos isoelectrónicos para separar mezclas de aminoácidos (figura 24-4). Se coloca una banda de la mezcla de aminoácidos en el centro de una capa de gel de acrilamida o de una pieza de papel filtro mojado con una disolución reguladora. Se colocan dos electrodos en contacto con los bordes del gel o papel y se aplica un potencial de varios miles de volts a través de los electrodos. Los aminoácidos con carga positiva (catiónicos) son atraídos al electrodo negativo (el cátodo) y los aminoácidos con carga negativa (aniónicos) son atraídos al electrodo positivo (el ánodo). Un aminoácido en su punto isoelectrónico no tiene carga neta, por lo que no se mueve.

Como ejemplo, considere una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico en una disolución reguladora a un pH de 6. La alanina está en su punto isoelectrónico, en su forma zwitteriónica

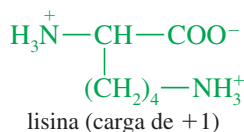
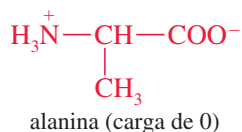


■ FIGURA 24-4

Imagen simplificada de la separación electroforética de la alanina, lisina y el ácido aspártico a un pH de 6. La lisina catiónica es atraída al cátodo; el ácido aspártico aniónico es atraído al ánodo. La alanina está en su punto isoelectrónico, por lo que no se mueve.

dipolar con una carga neta de cero. Un pH de 6 es más ácido que el pH isoelectrónico para la lisina (9.7), por lo que la lisina está en la forma catiónica. El ácido aspártico tiene un pH isoelectrónico de 2.8, por lo que está en la forma aniónica.

Estructura a un pH de 6



Cuando se aplica un voltaje a una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a un pH de 6, la alanina no se mueve. La lisina se mueve hacia el cátodo con carga negativa y el ácido aspártico se mueve hacia el ánodo con carga positiva (figura 24-4). Después de un periodo, los aminoácidos separados se recuperan cortando el papel o raspando las bandas del gel. Si la electroforesis se está usando como una técnica analítica (para determinar los aminoácidos presentes en la mezcla), el papel o el gel se trata con un reactivo como la ninhidrina (sección 24-9) para hacer que las bandas sean visibles. Después los aminoácidos se identifican comparando sus posiciones con las de los estándares.

PROBLEMA 24-7

Dibuje la separación electroforética de la Ala, Lis y el Asp a un pH de 9.7.

PROBLEMA 24-8

Dibuje la separación electroforética del Trp, Cis e His a un pH de 6.0.

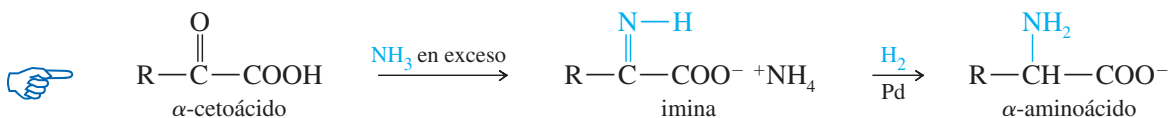
Los aminoácidos de estado natural se pueden obtener hidrolizando proteínas y separando la mezcla de aminoácidos. Aun así, con frecuencia es más económico sintetizar el aminoácido puro. En algunos casos, se necesita un aminoácido inusual o un enantiómero no natural y debe sintetizarse. En este capítulo consideramos cuatro métodos para la preparación de aminoácidos. Todos estos métodos son extensiones de las reacciones que ya hemos estudiado.

24-5

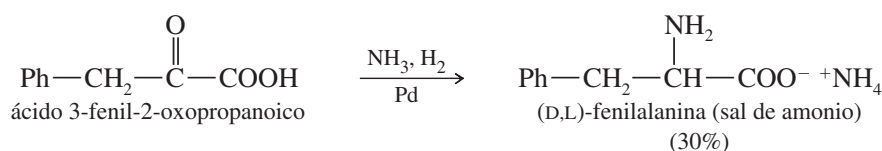
Síntesis de los aminoácidos

24-5A Aminación reductiva

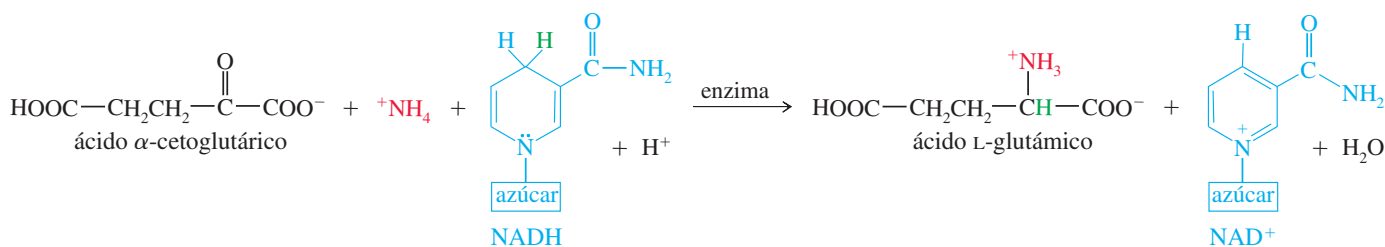
La aminación reductiva de cetonas y aldehídos es uno de los mejores métodos para la síntesis de aminas (sección 19-19). También forma aminoácidos. Cuando se trata un α -cetoácido con amoníaco, la cetona reacciona para formar una imina. La imina se reduce a una amina por el hidrógeno y un catalizador de paladio. En estas condiciones, el ácido carboxílico no se reduce.



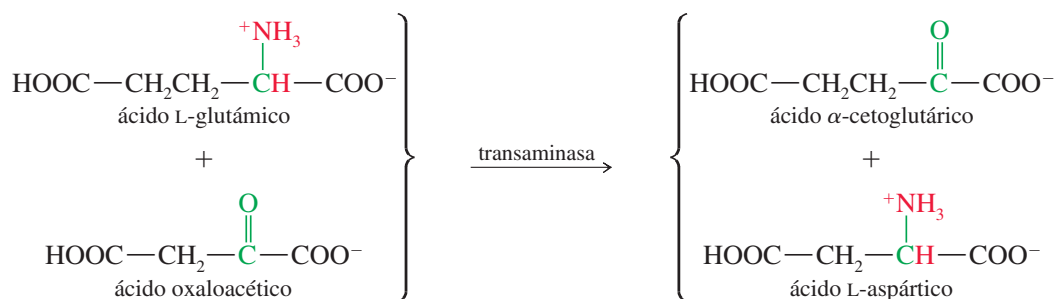
Esta síntesis completa se logra en un solo paso tratando el α -cetoácido con amoníaco e hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. El producto es un α -aminoácido racémico. La siguiente reacción muestra la síntesis de la fenilalanina racémica a partir del ácido 3-fenil-2-oxopropanoico.



Llamamos a la aminación reductiva síntesis **biomimética** (“que imita el proceso biológico”), debido a que se asemeja a la síntesis biológica de los aminoácidos. La biosíntesis comienza con la aminación reductiva de un ácido α -cetoglutarico (un intermediario en el metabolismo de los carbohidratos), usando el ion amonio como el agente de aminación y el NADH como el agente reductor. El producto de esta reacción catalizada por una enzima es el enantiómero L puro del ácido glutámico.



La biosíntesis de otros aminoácidos usa el ácido L-glutámico como la fuente del grupo amino. A tal reacción, que mueve un grupo amino de una molécula a otra, se le llama **transaminación**, y a las enzimas que catalizan estas reacciones se les llaman *transaminasas*. Por ejemplo, la siguiente reacción muestra la biosíntesis del ácido aspártico usando ácido glutámico como la fuente de nitrógeno. De nuevo, la biosíntesis catalizada por una enzima forma el enantiómero L puro del producto.



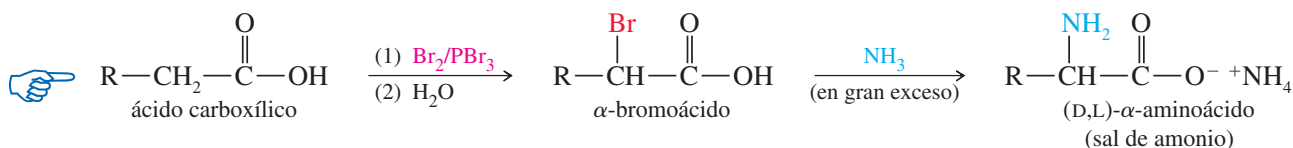
PROBLEMA 24-9

Muestre cómo se podrían formar los siguientes aminoácidos en el laboratorio por medio de la aminación reductiva del α -cetoácido apropiado

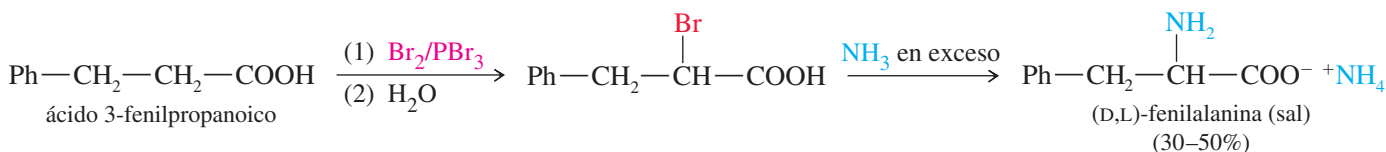
- (a) alanina (b) leucina (c) serina (d) glutamina

24-5B Aminación de un α -haloácido

La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (sección 22-4) es un método efectivo para introducir bromo en la posición α de un ácido carboxílico. El α -bromoácido racémico se convierte a un α -aminoácido racémico por medio de la aminación directa, usando un gran exceso de amoníaco.



En la sección 19-19 vimos que la alquilación directa con frecuencia es una síntesis poco recomendada para obtener aminas, ya que forma grandes cantidades de productos polialquilados. Sin embargo, en este caso la reacción da rendimientos aceptables debido a que se usa un gran exceso de amoníaco, lo que hace al amoníaco el nucleófilo que es más probable que desplace el bromo. Además, el ion carboxílico adyacente en el producto reduce la nucleofilicidad del grupo amino. La siguiente secuencia muestra la bromación del ácido 3-fenilpropanoico, seguida por el desplazamiento del ion bromuro, para formar la sal de amonio de la fenilalanina racémica.

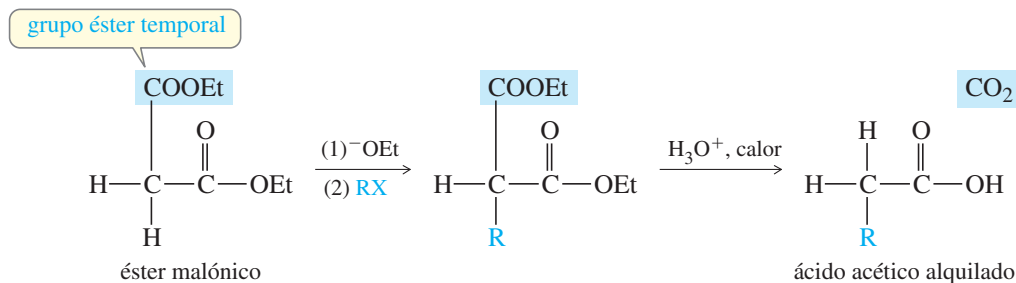
**PROBLEMA 24-10**

Muestre cómo usaría la bromación seguida de una aminación para sintetizar los siguientes aminoácidos.

- (a) glicina (b) leucina (c) ácido glutámico

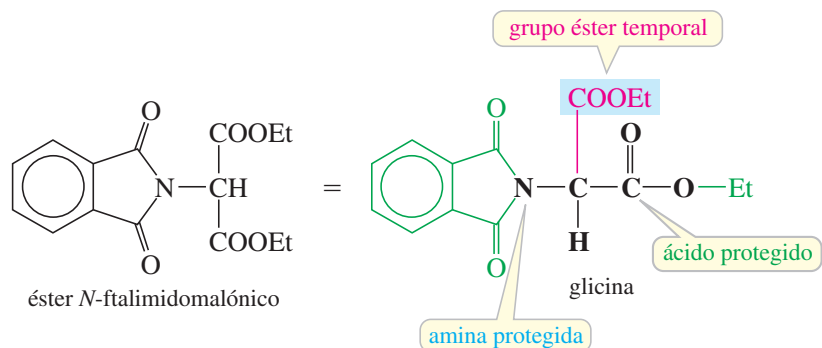
24-5C Síntesis de Gabriel-éster malónico

Uno de los mejores métodos para la síntesis de aminoácidos es una combinación de la síntesis de aminas de Gabriel (sección 19-21) y la síntesis con el éster malónico de ácidos carboxílicos (sección 22-16). La síntesis con el éster malónico convencional involucra la alquilación del malonato de dietilo, seguida por una hidrólisis y descarboxilación para formar un ácido acético alquilado.



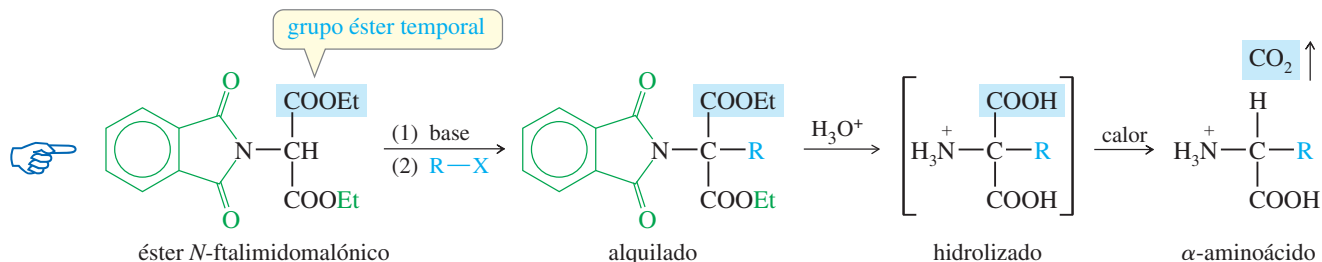
Para adaptar esta síntesis en la preparación de aminoácidos, comenzamos con un éster malónico que contiene un grupo α -amino. El grupo amino se protege como una amida no nucleofílica para prevenirla del ataque del agente alquilante (RX).

La síntesis de Gabriel-éster malónico comienza con el éster *N*-ftalimidomalónico. Piense en el éster *N*-ftalimidomalónico como una molécula de glicina (ácido aminoacético) con el grupo amino protegido como una amida (una ftalimida en este caso) para evitar que actúe como un nucleófilo. El ácido se protege como un éster etílico y la posición α se activa posteriormente mediante el grupo éster adicional (temporal) del malonato de dietilo.

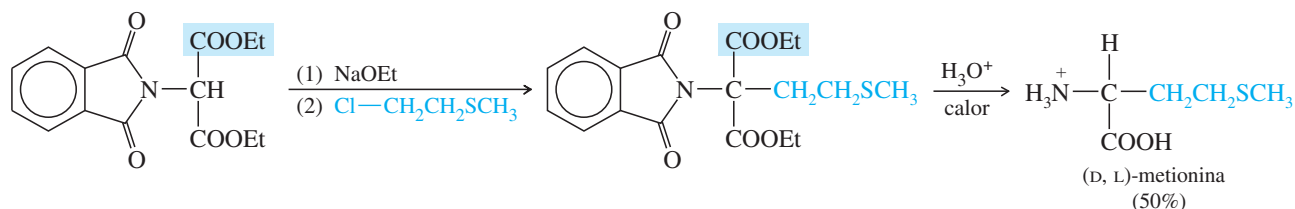


Así como la síntesis con el éster malónico forma ácidos acéticos sustituidos, la síntesis del éster *N*-ftalimidomalónico forma ácidos aminoacéticos sustituidos: α -aminoácidos. El éster *N*-ftalimidomalónico se alquila de la misma manera que el éster malónico. Cuando el éster *N*-ftalimidomalónico alquilado se hidroliza, el grupo ftalimido se hidroliza junto con los grupos éster. El producto es un ácido aminomalónico alquilado. La descarboxilación forma un α -aminoácido racémico.

Síntesis de Gabriel-éster malónico



La síntesis de Gabriel-éster malónico se usa para preparar muchos aminoácidos que no pueden formarse por medio de la aminación directa de haloácidos. El siguiente ejemplo muestra la síntesis de metionina, la cual se forma en un rendimiento muy bajo por medio de la aminación directa.

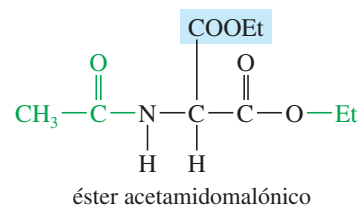


PROBLEMA 24-11

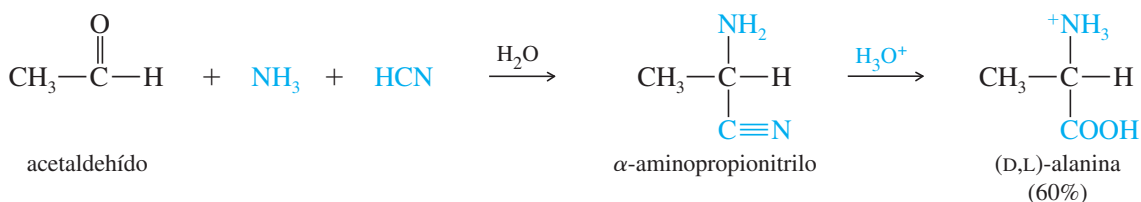
Muestre cómo se podría usar la síntesis de Gabriel-éster malónico para preparar
(a) valina (b) fenilalanina (c) ácido glutámico (d) leucina

***PROBLEMA 24-12**

La síntesis de Gabriel-éster malónico usa un éster aminomalónico con el grupo amino protegido como una ftalimida. Una variación tiene el grupo amino protegido como un grupo acetamido. Proponga cómo podría usar la síntesis del *éster acetamidomalónico* para preparar fenilalanina.

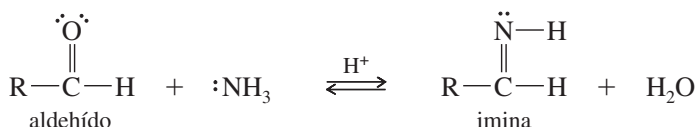
**24-5D** Síntesis de Strecker

La primera síntesis conocida de un aminoácido ocurrió en 1850 en el laboratorio de Adolph Strecker en Tübingen, Alemania. Strecker adicionó acetaldehído a una disolución acuosa de amoníaco y HCN. El producto fue un α -aminopropionitrilo, el cual Strecker hidrolizó a alanina racémica.

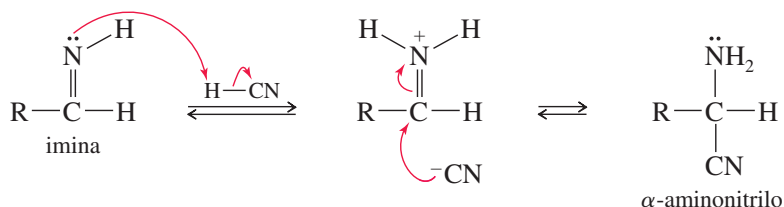
Síntesis de Strecker de la alanina

La **síntesis de Strecker** puede formar un gran número de aminoácidos a partir de los aldehídos apropiados. El mecanismo se muestra a continuación. Primero, el aldehído reacciona con amoníaco para formar una imina. La imina es un análogo de nitrógeno de un grupo carbonilo y es electrofílica cuando se protona. El ataque del ion cianuro en la imina protonada forma un α -aminonitrilo. Este mecanismo es similar al de la formación de una cianohidrina (sección 18-15), excepto que en la síntesis de Strecker el ion cianuro ataca a una imina más que al mismo aldehído.

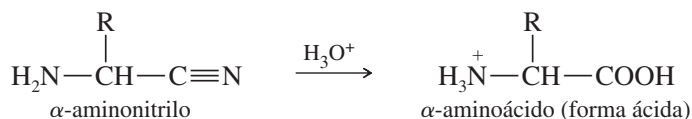
Paso 1: el aldehído reacciona con amoníaco para formar la imina (mecanismo en la sección 18-16).



Paso 2: el ion cianuro ataca a la imina.



En un paso separado, la hidrólisis del α -aminonitrilo (sección 21-7D) forma un α -aminoácido.

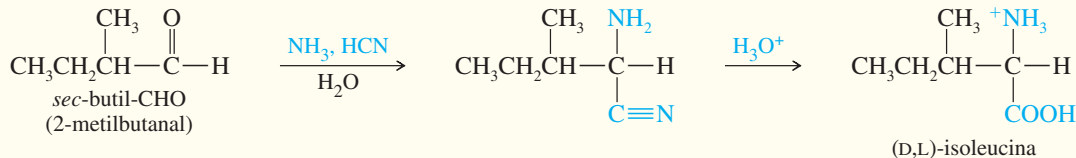


PROBLEMA RESUELTO 24-1

Muestre cómo usaría la síntesis de Strecker para preparar isoleucina.

SOLUCIÓN

La isoleucina tiene un grupo *sec*-butilo como su cadena lateral. Recuerde que el $\text{CH}_3\text{—CHO}$ experimenta la síntesis de Strecker para formar alanina, con el CH_3 como la cadena lateral. Por lo tanto, el *sec*-butil—CHO debería formar a la isoleucina.

**PROBLEMA 24-13**

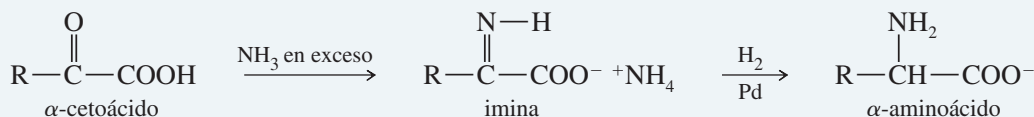
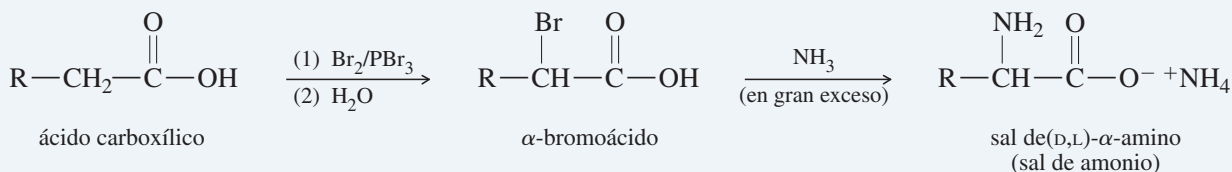
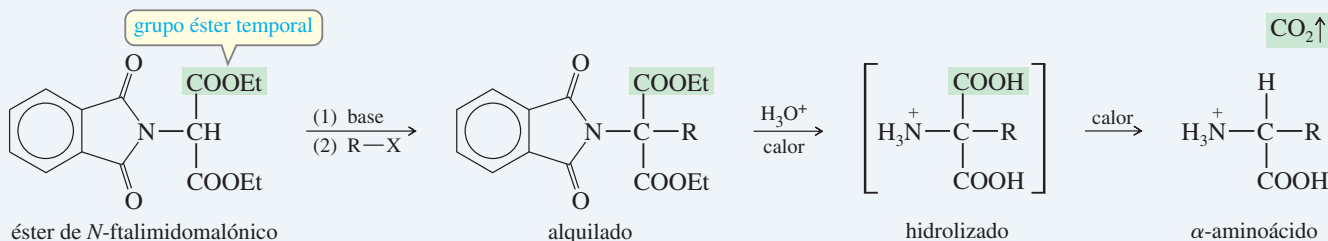
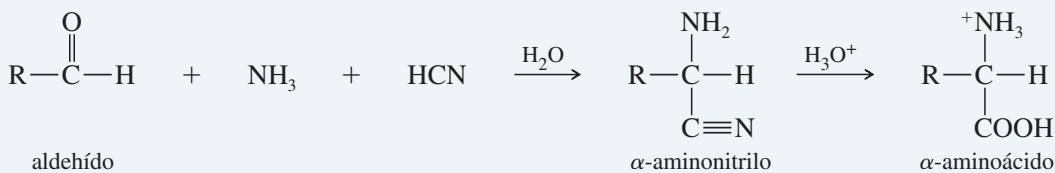
- (a) Muestre cómo usaría una síntesis de Strecker para preparar fenilalanina.
 (b) Proponga un mecanismo para cada paso en la síntesis del inciso (a).

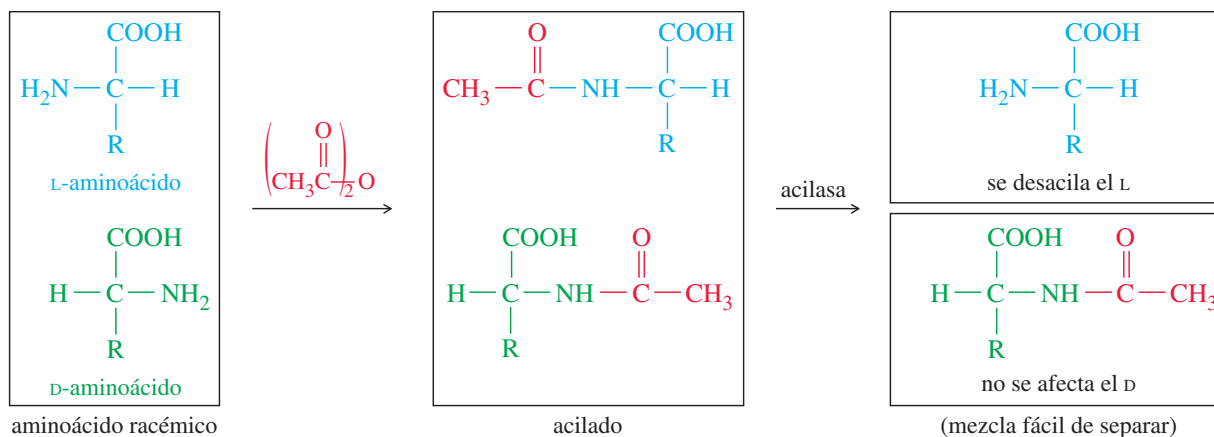
PROBLEMA 24-14

- Muestre cómo usaría una síntesis de Strecker para preparar
 (a) leucina (b) valina (c) ácido aspártico

Consejo para resolver problemas

En la síntesis con el éster malónico, use la cadena lateral del aminoácido deseado (debe ser un buen sustrato $\text{S}_{\text{N}}2$) para alquilar el éster. En la síntesis de Strecker, el carbono del aldehído se vuelve el carbono α del aminoácido: comience con [cadena lateral]—CHO.

RESUMEN Síntesis de aminoácidos**1. Aminación reductiva** (sección 24-5A)**2. Aminación de un α -haloácido** (sección 24-5B)**3. Síntesis de Gabriel-éster malónico** (sección 24-5C)**4. Síntesis de Strecker** (sección 24-5D)



■ FIGURA 24-5

Desacilación enzimática selectiva. Una enzima acilasa (como la acilasa renal del cerdo o la carboxipeptidasa) sólo desacila al L-aminoácido natural.

Todas las síntesis de aminoácidos en el laboratorio descritas en la sección 24-5 forman productos racémicos. En la mayoría de los casos, sólo los enantiómeros L son biológicamente activos. Los enantiómeros D pueden ser incluso tóxicos. Los enantiómeros L puros son necesarios para la síntesis de péptidos si el producto debe tener la actividad del material natural. Por lo tanto, debemos ser capaces de resolver un aminoácido racémico en sus enantiómeros.

En muchos casos, los aminoácidos pueden resolverse por medio de los métodos que ya hemos explicado (sección 5-16). Si un aminoácido racémico se convierte en una sal con un ácido o una base quiral ópticamente pura, se forman dos sales diastereoméricas. Estas sales pueden separarse por medios físicos como la cristalización selectiva o la cromatografía. Los enantiómeros puros después se regeneran a partir de las sales diastereoméricas separadas. La estricnina y la brucina son bases ópticamente activas de estado natural y el ácido tartárico se usa como un ácido ópticamente activo para la resolución de mezclas racémicas.

La **resolución enzimática** también se usa para separar los enantiómeros de los aminoácidos. Las enzimas son moléculas quirales con actividades catalíticas específicas. Por ejemplo, cuando un aminoácido acilado se trata con una enzima como la acilasa renal del cerdo o la carboxipeptidasa, la enzima sólo rompe el grupo acilo de las moléculas que tienen la configuración natural (L). La enzima no reconoce los D-aminoácidos, por lo que estos no son afectados. La mezcla resultante del D-aminoácido acilado y el L-aminoácido desacilado es fácil de separar. La figura 24-5 muestra cómo se lleva a cabo esta desacilación enzimática selectiva.

PROBLEMA 24-15

Sugiera cómo separaría el L-aminoácido libre a partir de su enantiómero D acilado en la figura 24-5.

24-6

Resolución de aminoácidos

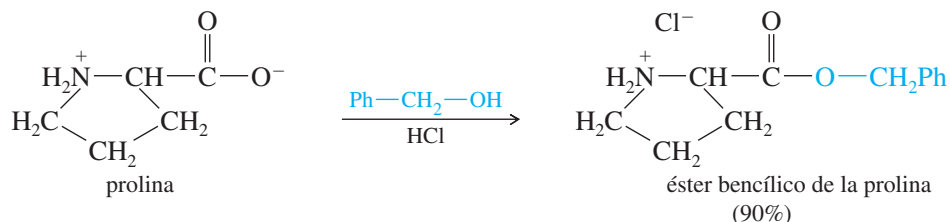
Los aminoácidos experimentan muchas de las reacciones estándar tanto de las aminas como de los ácidos carboxílicos. Sin embargo, las condiciones para algunas de estas reacciones deben seleccionarse con cuidado de tal manera que el grupo amino no interfiera con una reacción del grupo carboxilo y viceversa. Consideraremos dos de las reacciones más útiles, la esterificación del grupo carboxilo y la acilación del grupo amino. Estas reacciones se usan con frecuencia para proteger al grupo carboxilo o al grupo amino, mientras que el otro grupo está siendo modificado o acoplado a otro aminoácido. Los aminoácidos también experimentan reacciones que son específicas para la estructura propia del α -aminoácido. Una de estas reacciones características de los aminoácidos es la formación de un producto colorido cuando se tratan con ninhidrina, la cual se explica en la sección 24-7C.

24-7

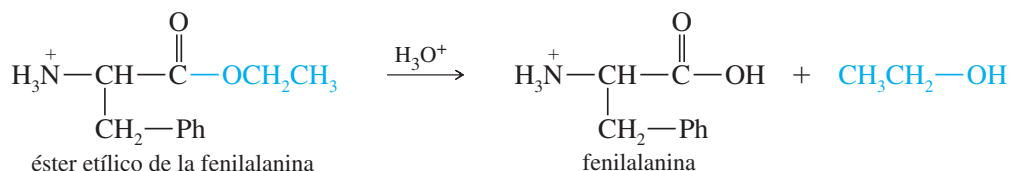
Reacciones de aminoácidos

24-7A Esterificación del grupo carboxilo

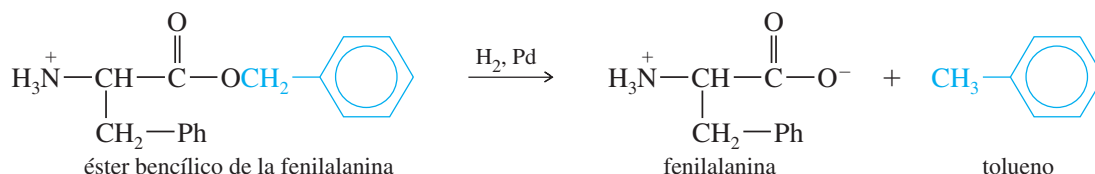
Al igual que los ácidos carboxílicos monofuncionales, los aminoácidos se esterifican cuando se tratan con un gran exceso de un alcohol y un catalizador ácido (con frecuencia HCl gaseoso). En estas condiciones ácidas, el grupo amino está presente en su forma protonada ($-\text{NH}_3^+$), por lo que no interfiere con la esterificación. El siguiente ejemplo ilustra la esterificación de un aminoácido.



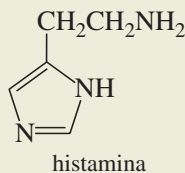
Los ésteres de aminoácidos se usan con frecuencia como derivados protegidos para evitar que el grupo carboxilo reaccione de alguna manera no deseada. Los éteres metílicos, etílicos y bencílicos son los grupos protectores más comunes. El ácido acuoso hidroliza al éster y regenera el aminoácido libre.



Los ésteres bencílicos son muy útiles como grupos protectores debido a que pueden ser eliminados por medio de una hidrólisis ácida o por medio de una **hidrogenólisis** neutra (“rompimiento por la adición del hidrógeno”). La hidrogenación catalítica rompe al éster bencílico, convirtiendo el grupo bencilo a tolueno y dejando el aminoácido desprotegido. Aunque el mecanismo de esta hidrogenólisis no es bien conocido, aparentemente se basa en la facilidad de la formación de intermediarios bencílicos.



La descarboxilación es una reacción de aminoácidos importante en muchos procesos biológicos. La histamina, la cual ocasiona secreciones de la nariz y picazón en los ojos, se sintetiza en el cuerpo por medio de la descarboxilación de la histidina. A la enzima que cataliza esta reacción se le llama histidina descarboxilasa.



PROBLEMA 24-16

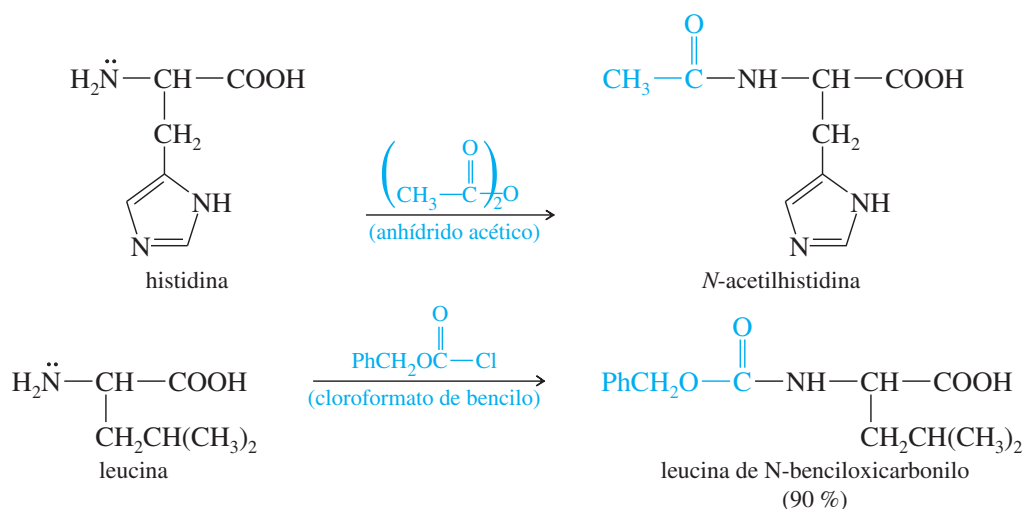
Proponga un mecanismo para la hidrólisis catalizada por un ácido del éster etílico de la fenilalanina.

PROBLEMA 24-17

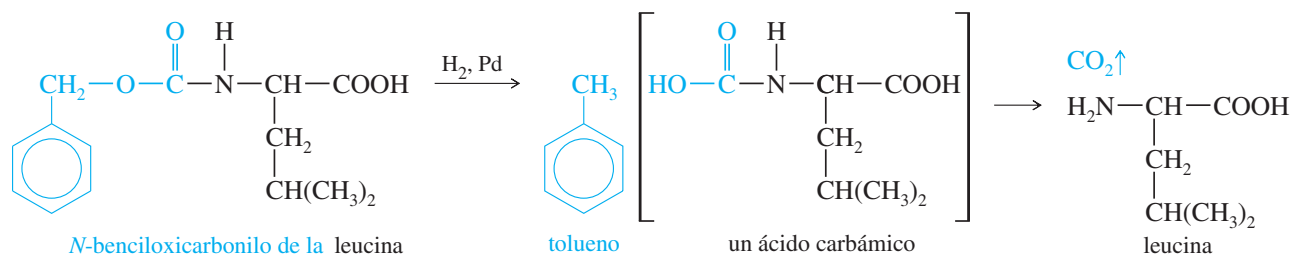
Dé ecuaciones para la formación y la hidrogenólisis del éster bencílico de la glutamina.

24-7B Acilación del grupo amino: formación de amidas

Así como un alcohol esterifica el grupo carboxilo de un aminoácido, un agente acilante convierte al grupo amino en una amida. La acilación del grupo amino con frecuencia se realiza para protegerlo de reacciones nucleofílicas no deseadas. Para la acilación se usa una amplia variedad de cloruros de ácido y anhídridos. El cloroformato de bencilo acila el grupo amino para formar un derivado de benciloxicarbonilo, con frecuencia usado como un grupo protector en la síntesis de péptidos (sección 24-10).



El grupo amino del derivado de *N*-benciloxycarbonilo está protegido como la mitad amida de un éster de carbamato (un uretano, sección 21-6), la cual se hidroliza con mayor facilidad que la mayoría de las demás amidas. Además, la mitad éster de este uretano es un éster bencílico que experimenta hidrogenólisis. La hidrogenólisis catalítica del aminoácido de *N*-benciloxycarbonilo forma un ácido carbámico inestable que se descarboxila rápidamente para formar el aminoácido desprotegido.



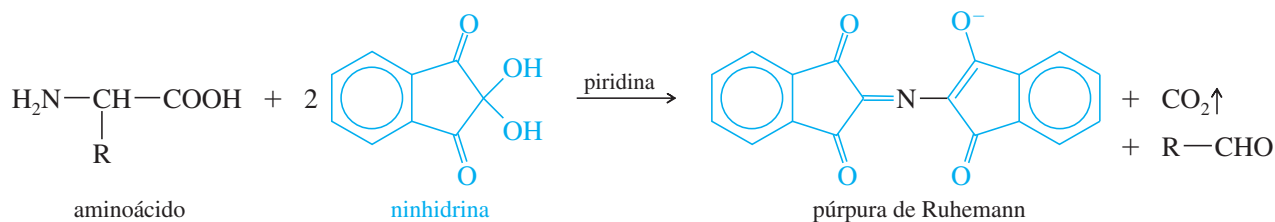
PROBLEMA 24-18

Proporcione las ecuaciones para la formación e hidrogenólisis del *N*-benciloxycarbonilo de la metionina.

24-7C Reacción con ninhidrina

La *ninhidrina* es un reactivo común para la visualización de manchas o bandas de aminoácidos que se han separado por cromatografía o electroforesis. Cuando la *ninhidrina* reacciona con un aminoácido, uno de los productos es un anión violeta oscuro estabilizado por resonancia llamado *púrpura de Ruhemann*. La *ninhidrina* produce este mismo colorante púrpura sin importar la estructura del aminoácido original. La cadena lateral del aminoácido se pierde como un aldehído.

Reacción de un aminoácido con ninhidrina

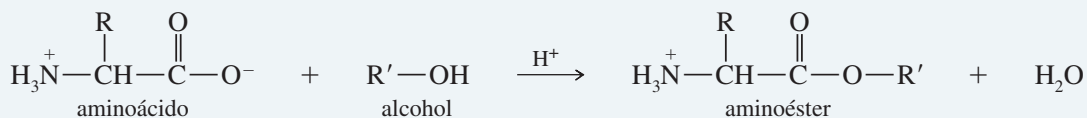
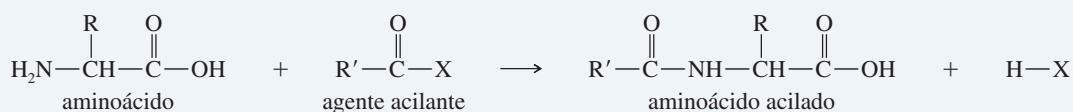
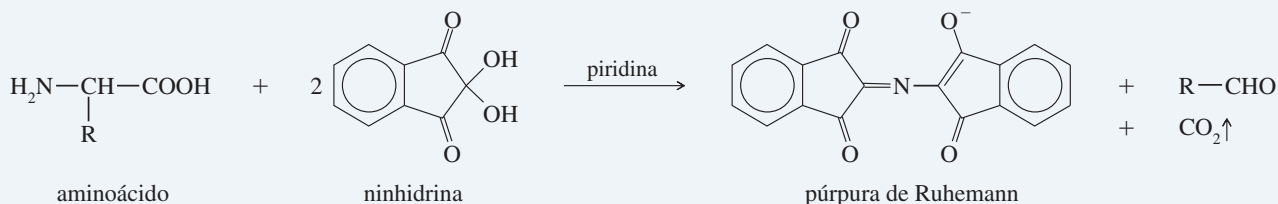
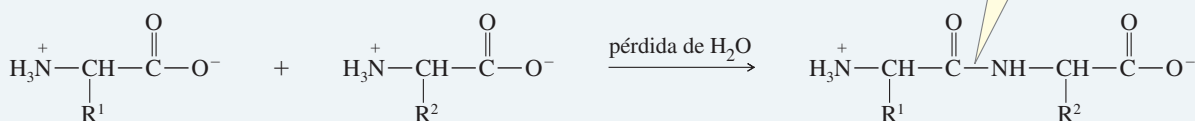


La reacción de aminoácidos con *ninhidrina* puede detectar aminoácidos en una amplia variedad de sustratos. Por ejemplo, si un secuestrador toca una nota de rescate con sus dedos, los pliegues epidérmicos de los dedos dejan trazas de los aminoácidos presentes en las secreciones

de la piel. Cuando el papel se trata con ninhidrina y piridina ocasiona que estas secreciones se vuelvan púrpuras, formando una huella digital visible.

PROBLEMA 24-19

Use formas de resonancia para mostrar la deslocalización de la carga negativa en el anión púrpura de Ruhemann.

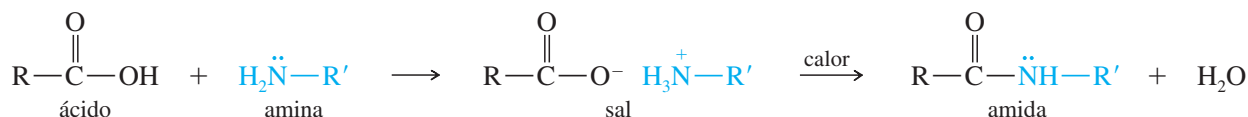
RESUMEN Reacciones de aminoácidos**1. Esterificación del grupo carboxilo** (sección 24-7A)**2. Acilación del grupo amino: formación de amidas** (sección 24-7B)**3. Reacción con ninhidrina** (sección 24-7C)**4. Formación de enlaces peptídicos** (secciones 24-10 y 24-11)

Los aminoácidos también experimentan muchas otras reacciones comunes de aminas y ácidos.

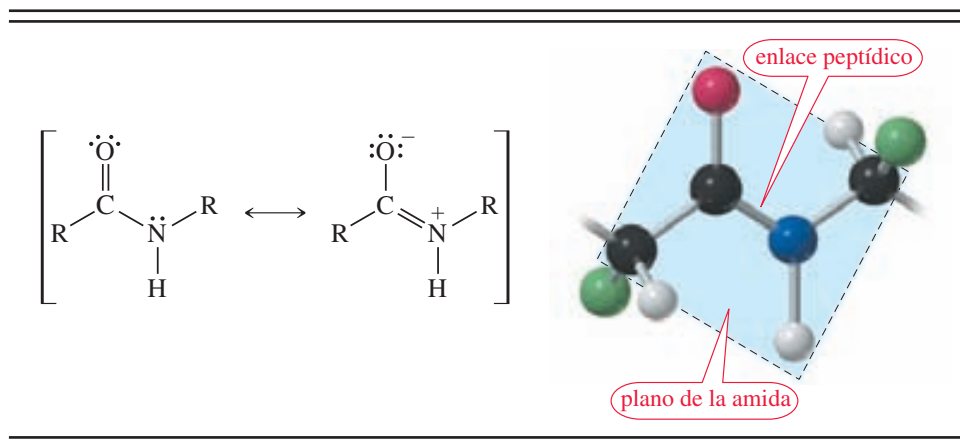
24-8 24-8A Estructura de los péptidos

Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas

La reacción más importante de los aminoácidos es la formación de enlaces peptídicos. Las aminas y los ácidos pueden condensarse, con la pérdida de agua, para formar amidas. Los procesos industriales con frecuencia forman amidas tan sólo mezclando el ácido y la amina, y después calentando la mezcla para eliminar el agua.



Recuerde de la sección 21-13 que las amidas son los derivados de ácido más estables. Esta estabilidad se debe en parte a una fuerte resonancia por la interacción entre los electrones no enlazados del nitrógeno y el grupo carbonilo. El nitrógeno de la amida ya no es una base fuerte y el enlace C—N tiene un giro restringido debido al carácter de enlace doble parcial. La figura 24-6 muestra las formas de resonancia que usamos para explicar el carácter de enlace doble par-

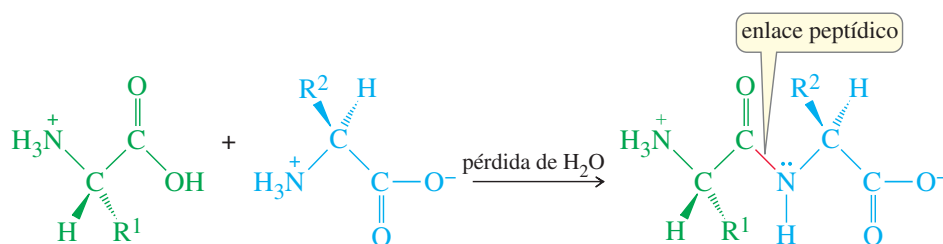


■ FIGURA 24-6

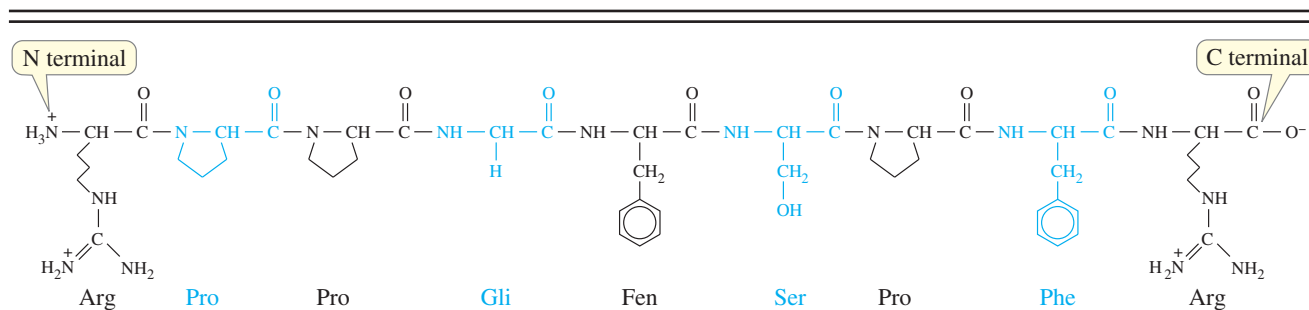
La estabilización por resonancia de una amida explica su alta estabilidad, la basicidad débil del átomo de nitrógeno, y el giro restringido del enlace C—N. En un péptido, al enlace de la amida se le llama **enlace peptídico**. Mantiene seis átomos en un plano: el C y el O del grupo carbonilo, el N y su H, y los dos átomos de carbono α asociados.

cial y el giro restringido de un enlace de la amida. En un péptido, este carácter de enlace doble parcial da como resultado seis átomos que se mantienen de manera bastante rígida en un plano.

Al tener un grupo amino y un grupo carboxilo, un aminoácido está convenientemente situado para formar un enlace de amida. En condiciones apropiadas, el grupo amino de una molécula se condensa con el grupo carboxilo de otra. El producto es una amida llamada **dipéptido** debido a que consta de dos aminoácidos. Al enlace de amida entre los aminoácidos se le llama **enlace peptídico**. Aunque tiene un nombre especial, un enlace peptídico es como los demás enlaces de amida que hemos estudiado.



De esta manera, puede unirse cualquier número de aminoácidos en una cadena continua. Un **péptido** es un compuesto que contiene dos o más aminoácidos unidos por medio de enlaces de amida entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. A cada unidad de aminoácido en el péptido se le llama **residuo**. Un **polipéptido** es un péptido que contiene muchos residuos de aminoácido pero por lo general tiene una masa molecular de alrededor de 5000. Las **proteínas** contienen más unidades de aminoácidos, con masas moleculares que van de alrededor de 6000 a 40,000,000. El término **oligopéptido** se usa de manera ocasional para péptidos que contienen de cuatro a diez residuos de aminoácidos. La figura 24-7 muestra la estructura del nonapéptido bradisinina, una hormona humana que ayuda a controlar la presión arterial.



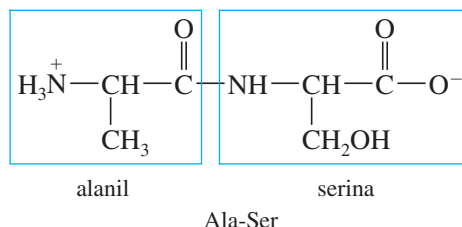
■ FIGURA 24-7

La hormona humana bradisinina es un nonapéptido con un —NH_3^+ libre en su N terminal y un —COO^- libre en su C terminal.

Al extremo del péptido con el grupo amino libre (—NH_3^+) se le llama **extremo terminal N** o **N terminal**, y al extremo con el grupo carboxilo libre (—COO^-) se le llama **extremo terminal C** o **C terminal**. Las estructuras de los péptidos por lo general se dibujan con el N terminal a la izquierda y el C terminal a la derecha, como se dibujó la bradiginina en la figura 24-7.

24-8B Nomenclatura de los péptidos

Los nombres de los péptidos reflejan los nombres de los residuos de aminoácido involucrados en los enlaces de amida, comenzando en el N terminal. Todos con excepción del último se les dan el sufijo *-il* de los grupos acilo. Por ejemplo, el siguiente péptido se nombra alanilserina. El residuo de alanina tiene el sufijo *-il* debido a que tiene acilado el nitrógeno de la serina.



La bradiginina (figura 24-7) se nombra como sigue (sin espacios):

arginil prolil prolil glicil fenilalanil seril prolil fenilalanil arginina

Sin duda un nombre engorroso y complicado. Un sistema abreviado que represente cada aminoácido por medio de su abreviación de tres letras es más conveniente. Estas abreviaciones, dadas en la tabla 24-2, por lo general son las primeras tres letras del nombre. De nuevo, los aminoácidos se acomodan del N terminal a la izquierda, al C terminal a la derecha. La bradiginina tiene el siguiente nombre abreviado:

Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg

Los símbolos de una sola letra (también dados en la tabla 24-2) se están empleando mucho. Con letras sencillas se simboliza la bradiginina por medio de

RPPGFSPFR

PROBLEMA 24-20

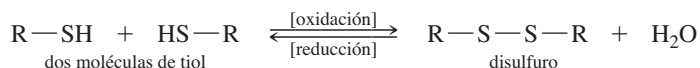
Dibuje las estructuras completas de los siguientes péptidos:

- (a) Tre-Fen-Met (b) serilarginilglicilfenilalanina (c) IMQDK (d) ELVIS

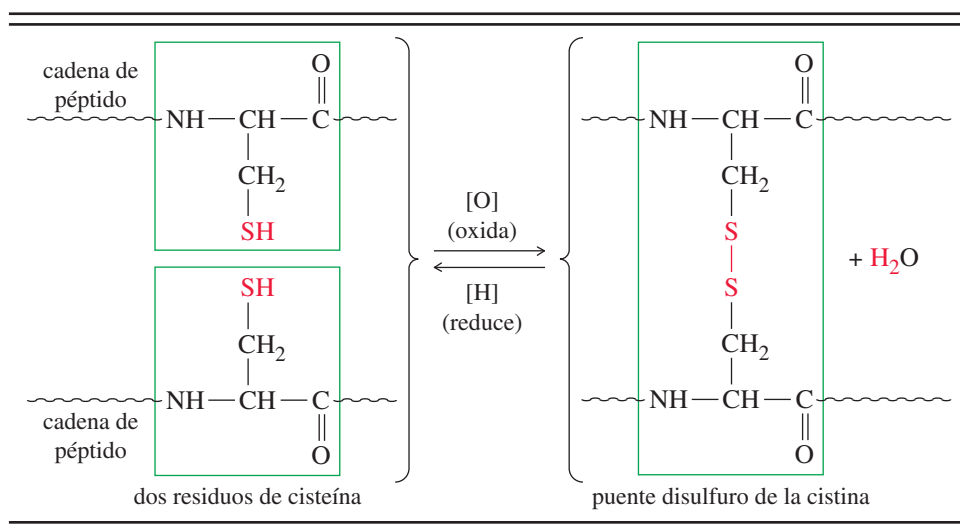
24-8C Enlaces disulfuro

Los enlaces de amida (enlaces peptídicos) forman el esqueleto de las cadenas de aminoácidos a los que llamamos péptidos y proteínas. Es posible un segundo tipo de enlace covalente entre cualquier residuo de cisteína presente. Los residuos de cisteína pueden formar **puentes disulfuro** (también llamados **enlaces disulfuro**) los cuales pueden unir dos cadenas o bien unir una sola cadena para formar un anillo.

La oxidación moderada une dos moléculas de un tiol en un disulfuro, formándose un enlace disulfuro entre las dos moléculas de tiol. Esta reacción es reversible y una reducción moderada rompe el disulfuro.



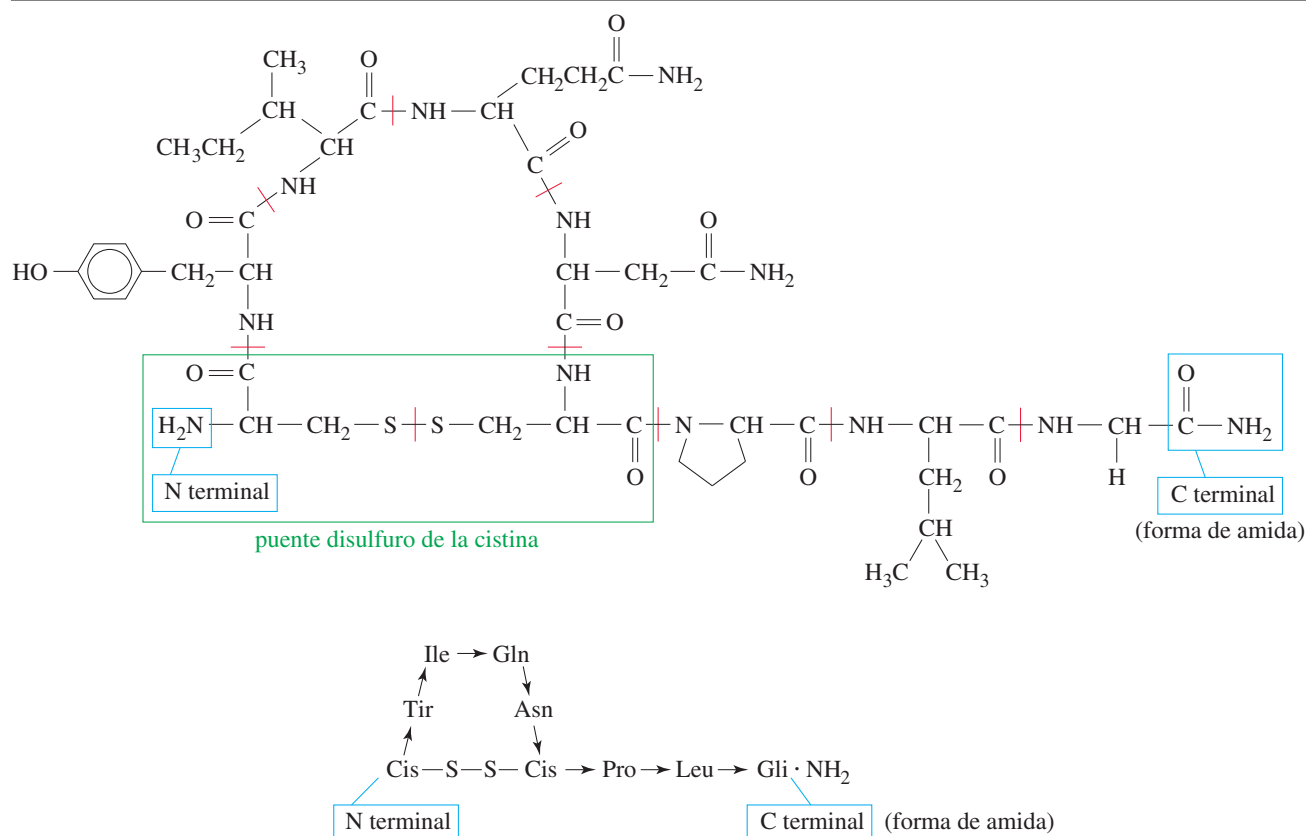
De manera similar, dos grupos sulfhidrilo (—SH) de la cisteína se oxidan para formar un par de aminoácidos enlazados por un disulfuro. A este dímero de la cisteína enlazado por un disulfuro se le llama *cistina*. La figura 24-8 muestra la formación de un puente disulfuro de una cisteína enlazado a dos cadenas de péptido.



■ FIGURA 24-8

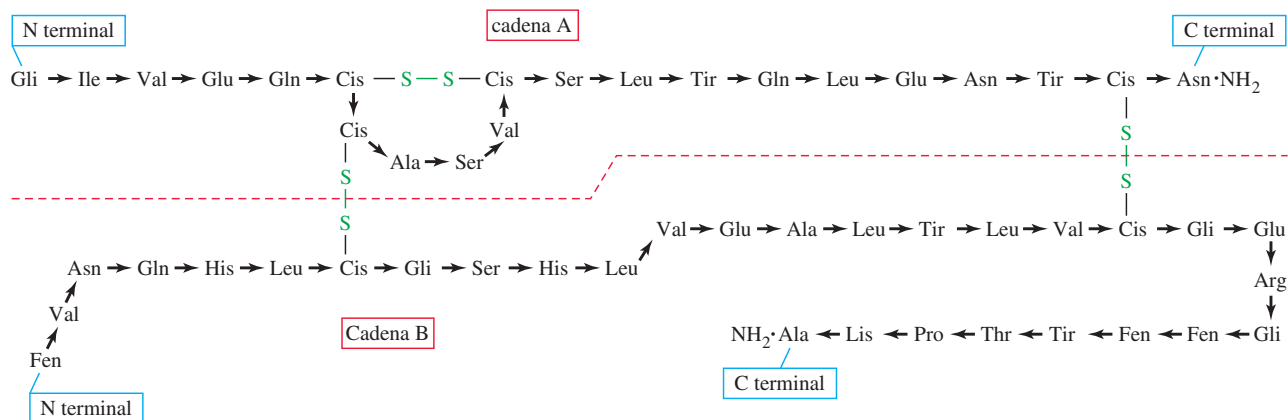
La cistina, un dímero de la cisteína, resulta cuando se oxidan dos residuos de cisteína para formar un puente disulfuro.

Dos residuos de cisteína pueden formar un puente disulfuro dentro de una cadena de péptido sencilla, formando un anillo. La figura 24-9 muestra la estructura de la oxitocina humana, una hormona peptídica que ocasiona la contracción del músculo uterino e induce el parto. La oxitocina es un nonapéptido con dos residuos de cisteína (en las posiciones 1 y 6) que unen parte de la molécula en un anillo grande. Al dibujar la estructura de un péptido complicado, con frecuencia se usan flechas para conectar los aminoácidos, mostrando la dirección del N terminal al C terminal. Observe que el C terminal de la oxitocina es una amida primaria (Gli · NH_2) en vez de un grupo carboxilo libre.



■ FIGURA 24-9

Estructura de la oxitocina humana. Un enlace disulfuro mantiene parte de la molécula en un anillo grande.



■ FIGURA 24-10

Estructura de la insulina. Se unen dos cadenas en dos posiciones por medio de puentes disulfuro y un tercer enlace disulfuro mantiene la cadena A en un anillo.

La orexina A (del griego *orexís*, "apetito") es un neuropéptido de 33 aminoácidos conectados por medio de dos puentes disulfuro. La orexina A es un estimulante poderoso para la ingesta de alimentos y la secreción de jugo gástrico. Los científicos están estudiando la orexina A para aprender más acerca de la regulación del apetito y la ingesta, esperando aprender más acerca de las causas y tratamientos potenciales para la anorexia nerviosa.

La figura 24-10 muestra la estructura de la insulina, una hormona peptídica más compleja que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina está compuesta de dos cadenas de péptido separadas, la *cadena A*, que contiene 21 residuos de aminoácido, y la *cadena B*, que contiene 30. Las cadenas A y B están unidas en dos posiciones por medio de puentes disulfuro, y la cadena A tiene un enlace disulfuro adicional que mantiene los seis residuos de aminoácido en un anillo. Los aminoácidos con C terminales de ambas cadenas se encuentran como amidas primarias.

Los puentes disulfuro por lo común se manipulan en el proceso de darle al cabello un *ondulado permanente*. El cabello está compuesto de proteínas, las cuales se hacen parcialmente rígidas y duras por medio de enlaces disulfuro. Cuando se trata el cabello con una disolución de un tiol como el 2-mercaptoetanol ($\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), los puentes disulfuro se reducen y se rompen. El cabello se envuelve en forma de rulos y por oxidación con el aire o por medio de la aplicación de un *neutralizador* se permite que los enlaces disulfuro se vuelvan a formar. Los enlaces disulfuro se vuelven a formar en posiciones nuevas, manteniendo el cabello en la conformación flexionada forzada por los rulos.

24-9

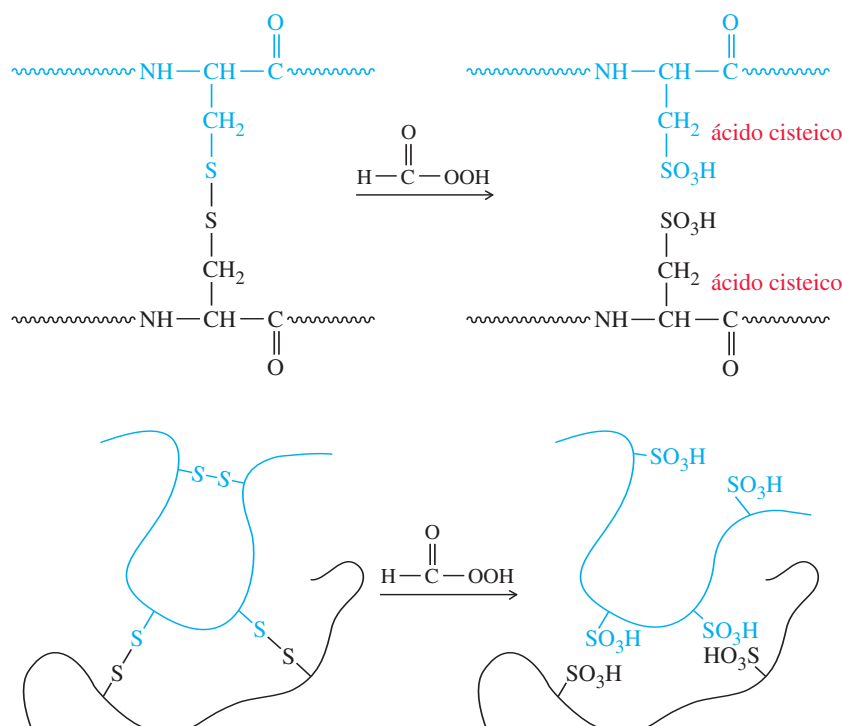
Determinación de la estructura de péptidos

La insulina es una proteína relativamente sencilla, aunque es una estructura orgánica complicada. ¿Cómo es posible que se pueda determinar la estructura completa de una proteína con cientos de residuos de aminoácidos y una masa molecular de varios miles? Los químicos han desarrollado maneras ingeniosas de determinar la secuencia exacta de los aminoácidos en una proteína. Consideraremos algunos de los métodos más comunes.

24-9A Ruptura de los enlaces disulfuro

El primer paso en la determinación de la estructura es romper todos los enlaces disulfuro, abriendo cualquier anillo enlazado por un disulfuro y separando las cadenas de péptido individuales. Las cadenas de péptido individuales se purifican y analizan por separado.

Los puentes de cistina se rompen con facilidad reduciéndolos a la forma de tiol (cisteína). Sin embargo, estos residuos de cisteína reducida tienen una tendencia a volverse a oxidar y a formar los puentes disulfuro. Una ruptura más permanente involucra la oxidación del enlace disulfuro con ácido peroxifórmico (figura 24-11). Esta oxidación convierte los puentes disulfuro a grupos ácido sulfónico ($-\text{SO}_3\text{H}$). A las unidades de cisteína oxidada se les llaman residuos de *ácidos cisteico*.

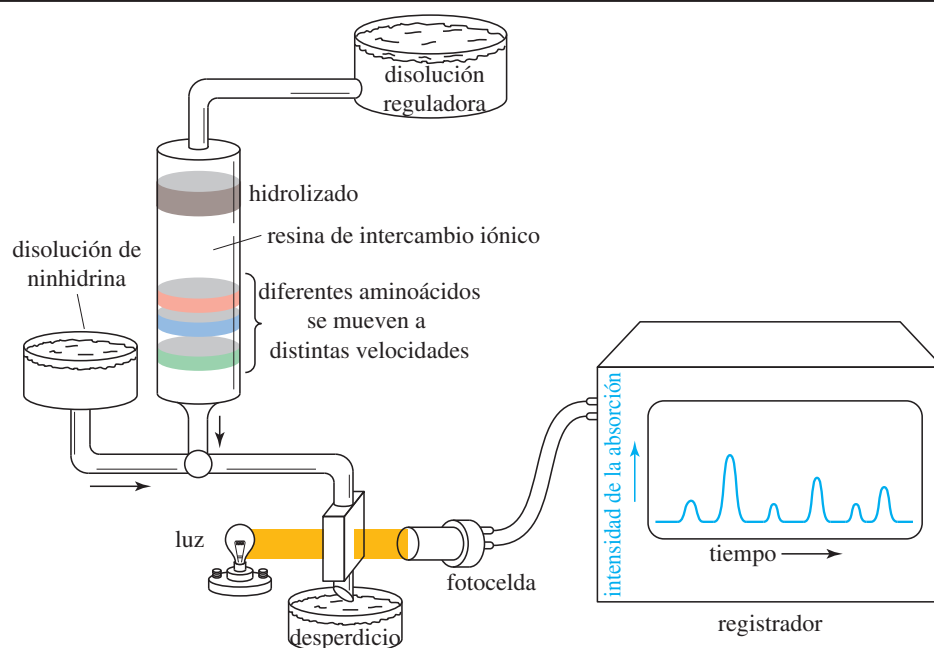


■ FIGURA 24-11

La oxidación de una proteína por el ácido peroxifórmico rompe todos los enlaces disulfuro por medio de la oxidación de la cistina a ácido cisteico.

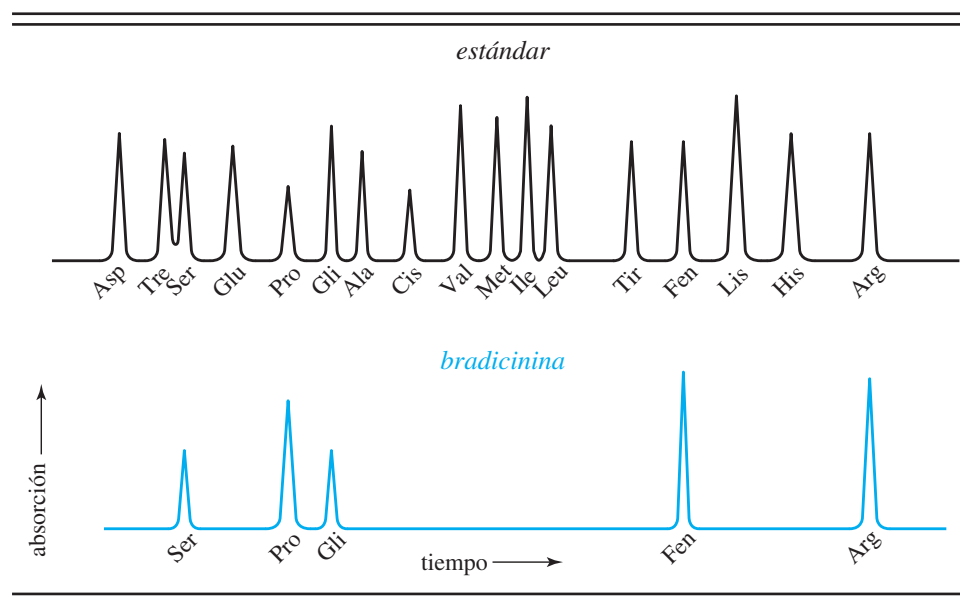
24-9B Determinación de la composición de los aminoácidos

Una vez que se han roto los puentes disulfuro y se han separado y purificado las cadenas de péptido individuales, se debe determinar la estructura de cada cadena. El primer paso es determinar cuáles aminoácidos están presentes y en qué proporciones. Para analizar la composición de los aminoácidos, la cadena de péptido se hidroliza por completo hirviéndola por 24 horas en presencia de HCl 6 M. La mezcla resultante de los aminoácidos (el *hidrolizado*) se coloca en la columna de un *analizador de aminoácidos*, cuyo diagrama se muestra en la figura 24-12.



■ FIGURA 24-12

En un analizador de aminoácidos, el hidrolizado pasa a través de una columna de intercambio iónico. La disolución que emerge de la columna se trata con ninhidrina y se registra su absorbancia como una función del tiempo. Se identifica cada aminoácido por medio del tiempo de retención requerido para que pase a través de la columna.



■ FIGURA 24-13

Uso de un analizador de aminoácidos para determinar la composición de la bradicinina humana. Los picos de la bradicinina para la Pro, Arg y Fen son mayores que aquellos en la mezcla equimolar estándar, debido a que la bradicinina tiene tres residuos de Pro, dos residuos de Arg y dos de Fen.

En el analizador de aminoácidos, los componentes del hidrolizado se disuelven en una disolución reguladora acuosa y se separan pasándolos a través de una columna de intercambio iónico. La disolución que emerge de la columna se mezcla con ninhidrina, la cual reacciona con los aminoácidos para dar el color púrpura de la ninhidrina. Se registra la absorción de la luz y se imprime como una función del tiempo.

El tiempo requerido para que cada aminoácido pase a través de la columna (su *tiempo de retención*) depende de qué tan intensamente interactúa el aminoácido con la resina de intercambio iónico. El tiempo de retención de cada aminoácido se conoce a partir de la estandarización con los aminoácidos puros. Los aminoácidos presentes en la muestra se identifican comparando sus tiempos de retención con los valores conocidos. El área bajo cada pico es casi proporcional a la cantidad del aminoácido que produce ese pico, por lo que podemos determinar las cantidades relativas de los aminoácidos presentes.

La figura 24-13 muestra un perfil de trazado estándar de una mezcla equimolar de aminoácidos, seguida por un perfil de trazado producido por el hidrolizado de la bradicinina humana (Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg).

Secuenciación del péptido: análisis de los residuos terminales El analizador de aminoácidos determina los aminoácidos presentes en un péptido, pero no revela su **secuencia**; es decir, el orden en el que se unen entre sí. La secuencia del péptido se destruye en el paso de la hidrólisis. Para determinar la secuencia de los aminoácidos, debemos romper sólo un aminoácido de la cadena y dejar el resto de la cadena intacta. El aminoácido roto puede separarse e identificarse, y el proceso puede repetirse en el resto de la cadena. El aminoácido puede romperse a partir de cualquier extremo del péptido (del N terminal o del C terminal), y consideraremos un método usado para cada extremo. A este método general en la secuenciación de péptidos se le llama **análisis de los residuos terminales**.

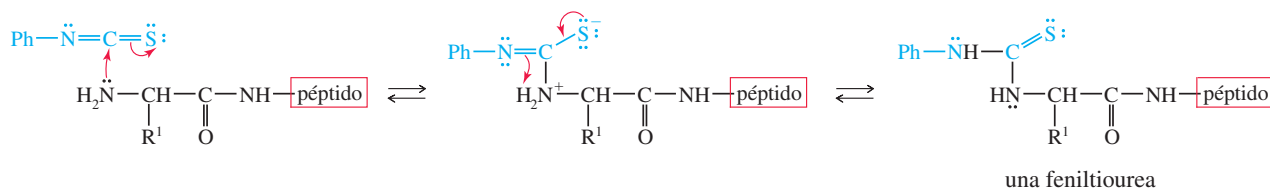
24-9C Secuenciación a partir del N terminal. Degradación de Edman

El método más eficiente para la secuenciación de péptidos es la **degradación de Edman**. Un péptido se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por una hidrólisis ácida. Los productos son la cadena de péptido acortada y un derivado heterocíclico del aminoácido N-terminal llamado **feniltiohidantoína**.

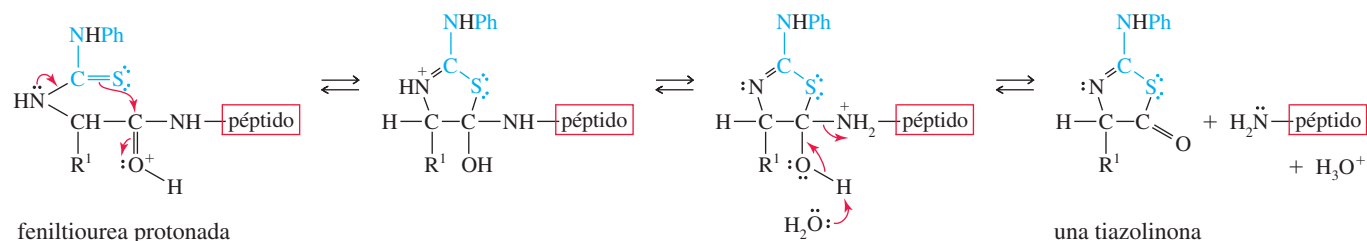
Esta reacción se lleva a cabo en tres etapas. Primero, el grupo amino libre del aminoácido N-terminal reacciona con el isotiocianato de fenilo para formar una feniltiourea. Segundo, la

feniltiourea se cicla para formar una tiazolinona y se libera la cadena de péptido acortada. Tercero, la tiazolinona se isomeriza a la feniltiohidantoína más estable.

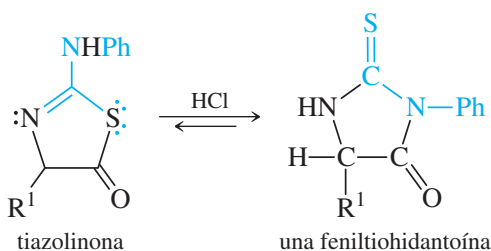
Paso 1: ataque nucleofílico por el grupo amino libre en el isotiocianato de fenilo, seguido por una transferencia de protones, formando una feniltiourea.



Paso 2: cuando se trata con HCl induce una ciclación para formar una tiazolinona y se libera una cadena de péptido acortada



Paso 3: en presencia de un ácido, la tiazolinona se isomeriza a la feniltiohidantoína más estable.



El derivado de la feniltiohidantoína se identifica por medio de la cromatografía, comparándolo con los derivados de feniltiohidantoína de los aminoácidos estándar. Esto proporciona la identidad del aminoácido N-terminal original. El resto del péptido se queda intacto después de la ruptura y se usan degradaciones de Edman posteriores para identificar al resto de los aminoácidos adicionales en la cadena. Este proceso es adecuado para la automatización y se han desarrollado varios tipos de secuenciadores automáticos.

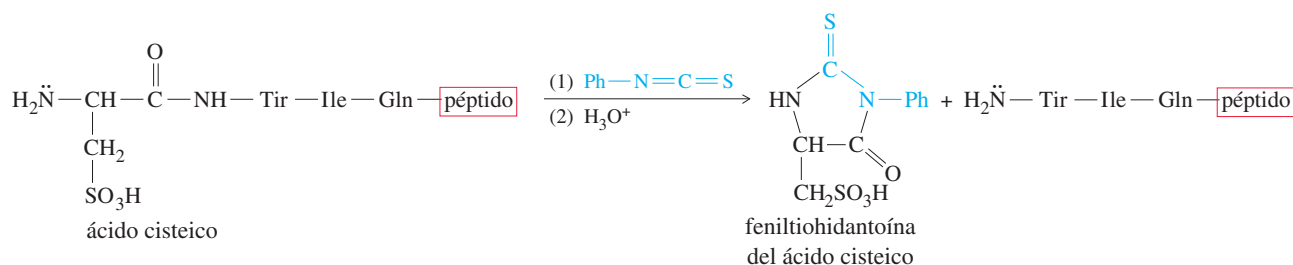
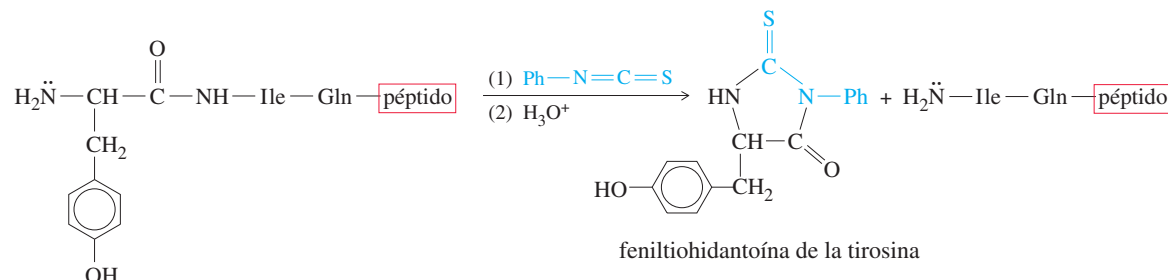
La figura 24-14 muestra los primeros dos pasos en la secuenciación de la oxitocina. Antes de la secuenciación, la muestra de oxitocina se trata con ácido peroxifórmico para convertir el puente disulfuro a residuos de ácido cisteico.

En teoría, las degradaciones de Edman podrían secuenciar un péptido de cualquier longitud. Sin embargo, en la práctica los ciclos de degradación repetidos ocasionan algo de hidrólisis interna del péptido, con pérdida de la muestra y la acumulación de subproductos. Después de alrededor de 30 ciclos de degradación, el análisis posterior preciso se vuelve imposible. Un péptido pequeño como la bradisinina puede determinarse por completo por medio de la degradación de Edman, pero las proteínas más grandes deben romperse en fragmentos más pequeños (sección 24-9E) antes de que se puedan secuenciar por completo.

PROBLEMA 24-21

Dibuje la estructura de los derivados de la feniltiohidantoína de

- (a) alanina (b) el triptófano (c) la lisina (d) la prolina

Paso 1: ruptura y determinación de aminoácido N-terminal**Paso 2:** ruptura y determinación del segundo aminoácido (el nuevo aminoácido N-terminal)**FIGURA 24-14**

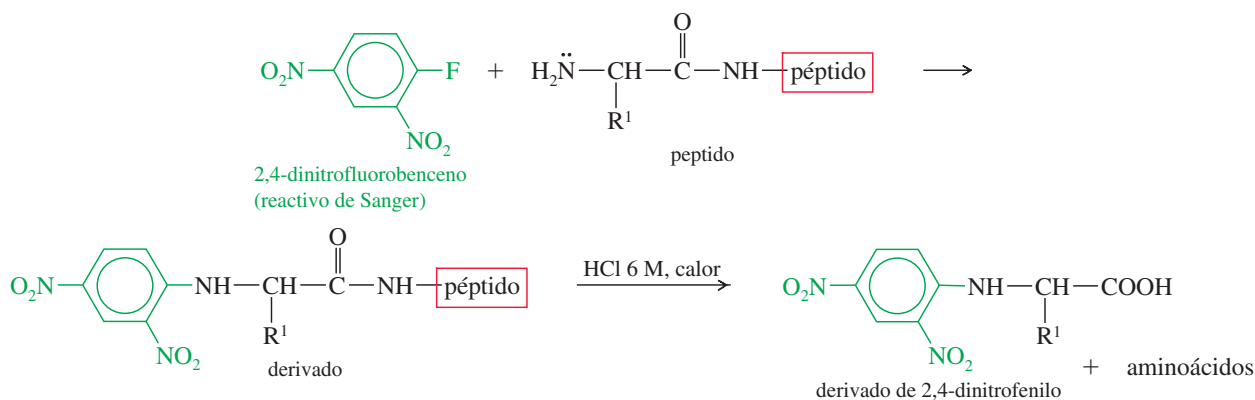
Los primeros dos pasos en la secuenciación de la oxitocina. Cada degradación de Edman rompe el aminoácido N-terminal y forma su derivado de feniltiohidantoína. El péptido acortado está disponible para el siguiente paso.

PROBLEMA 24-22

Muestre el tercer y el cuarto paso en la secuenciación de la oxitocina. Use la figura 24-14 como guía.

PROBLEMA 24-23

El **método de Sanger** para la determinación del N-terminal es una alternativa menos común que la degradación de Edman. En el método de Sanger, el péptido se trata con el reactivo de Sanger, el 2,4-dinitrofluorobenceno, y después se hidroliza por medio de la reacción con HCl 6 M acuoso. El aminoácido N-terminal se recupera como su derivado de 2,4-dinitrofenilo y se identifica.

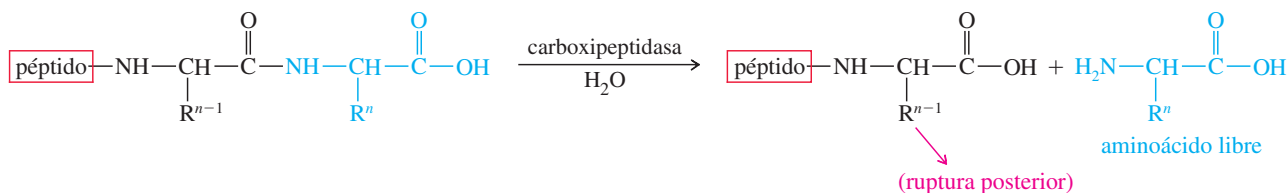
El método de Sanger

- (a) Proponga un mecanismo para la reacción del N terminal del péptido con el 2,4-dinitrofluorobenceno.
 (b) Explique por qué se prefiere, en general, la degradación de Edman sobre el método de Sanger.

24-9D Análisis del residuo C-terminal

No existe un método eficiente para la secuenciación de varios aminoácidos de un péptido comenzando desde el C terminal. Sin embargo, en muchos casos pueden identificarse usando la enzima *carboxipeptidasa*, la cual rompe el enlace peptídico C-terminal. Los productos son el aminoácido C-terminal libre y un péptido acortado. La reacción posterior rompe el segundo aminoácido que ahora se ha vuelto el nuevo C terminal del péptido acortado. Con el tiempo, el péptido completo se hidroliza en sus aminoácidos individuales.

La ruptura enzimática selectiva de las proteínas es fundamental para muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la coagulación de la sangre depende de la enzima trombina que rompe el fibrinógeno en puntos específicos para producir fibrina, la proteína que forma un coágulo.



Se incubaba un péptido con la enzima carboxipeptidasa y se monitoreaba la aparición de los aminoácidos libres. En teoría, el aminoácido cuya concentración aumenta primero debe ser el C terminal y el siguiente aminoácido en aparecer debe ser el segundo residuo del extremo. En la práctica, diferentes aminoácidos se rompen a distintas velocidades, haciendo difícil determinar los aminoácidos después del C terminal y en ocasiones el segundo residuo en la cadena.

24-9E Ruptura del péptido en cadenas más cortas. Hidrólisis parcial

Antes de que pueda secuenciarse una proteína grande, debe romperse en cadenas más pequeñas, no mayores a 30 aminoácidos. Cada una de estas cadenas acortadas se secuencian y después se deduce la estructura completa de la proteína ajustando las cadenas cortas como las piezas de un rompecabezas.

La ruptura parcial puede lograrse usando ácido diluido con tiempos de reacción cortos o bien usando enzimas, como la *tripsina* y la *quimotripsina*, que rompen enlaces específicos entre los aminoácidos. La ruptura catalizada por un ácido no es muy selectiva, conduciendo a una mezcla de fragmentos cortos que resulta de la ruptura en varias posiciones. Las enzimas son más selectivas, obteniendo rupturas en puntos predecibles en la cadena.

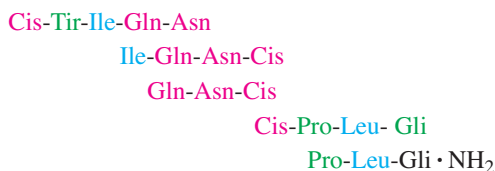
TRIPSINA: rupturas de la cadena en los grupos carboxilo de los aminoácidos básicos lisina y arginina.

QUIMOTRIPSINA: rupturas de la cadena en los grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano.

Usamos la oxitocina (figura 24-9) como ejemplo para ilustrar el uso de la hidrólisis parcial. La oxitocina podría secuenciarse de manera directa por medio del análisis del C-terminal y una serie de degradaciones de Edman, pero ofrece un ejemplo sencillo de cómo puede armarse una estructura a partir de los fragmentos. La hidrólisis parcial catalizada por un ácido de la oxitocina (después de la ruptura del puente disulfuro) forma una mezcla que incluye los siguientes péptidos:



Después se comparan las regiones de traslape de estos fragmentos, y así aparece la secuencia completa de la oxitocina:



Estructura completa



Las enzimas proteolíticas (que rompen proteínas) también tienen aplicaciones en productos de consumo. Por ejemplo, la papaína (del extracto de la papaya) sirve como un suavizante de carne. Rompe las proteínas fibrosas, haciendo la carne menos dura.

En los dos residuos de Cis en la oxitocina pueden estar involucrados puentes disulfuro, enlazando dos de estas unidades de péptido o formando un anillo. Si medimos la masa molecular de la oxitocina, podemos demostrar que sólo contiene una de estas unidades de péptido; por lo tanto, los residuos de Cis deben unir la molécula en un anillo.

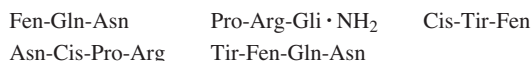
PROBLEMA 24-24

Muestre dónde romperían la tripsina y la quimotripsina el siguiente péptido.



PROBLEMA 24-25

Después de tratarla con ácido peroxifórmico, la hormona peptídica vasopresina se hidroliza de manera parcial. Se recuperan los siguientes fragmentos. Proponga una estructura para la vasopresina.



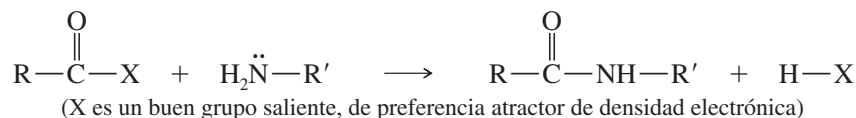
24-10 24-10A Introducción

Síntesis de péptidos en disolución

La síntesis total de péptidos rara vez es un método económico para su producción comercial. Los péptidos importantes por lo regular se derivan de fuentes biológicas. Por ejemplo, la insulina para los diabéticos en un principio se tomaba del páncreas del cerdo. Ahora, las técnicas de ADN recombinante han mejorado la calidad y disponibilidad de los productos farmacéuticos de péptidos. Es posible extraer la pieza del ADN que contiene el código para una proteína particular, insertándola en una bacteria e induciendo a la bacteria para que produzca la proteína. Se han desarrollado cepas de *Escherichia coli* para que produzcan insulina humana y evitar reacciones peligrosas en la gente alérgica a productos derivados del cerdo.

Sin embargo, la síntesis de péptidos en el laboratorio sigue siendo un área importante de la química por dos razones: si el péptido sintético es el mismo que el péptido natural, confirma que la estructura sea la correcta; y la síntesis proporciona una cantidad mayor del material para el análisis biológico posterior. Además, los péptidos sintéticos se pueden preparar con secuencias alteradas de aminoácidos para comparar su actividad biológica con los péptidos naturales. Estas comparaciones pueden indicar las áreas críticas de los péptidos, las cuales pueden sugerir causas y tratamientos para enfermedades genéticas que involucran péptidos anormales.

La síntesis de péptidos requiere de la formación de enlaces de amida entre los aminoácidos apropiados en la secuencia apropiada. Con ácidos y aminos sencillos formaríamos un enlace amida simplemente convirtiendo el ácido a un derivado activado (como un haluro de acilo o anhídrido) y adicionando la amina.



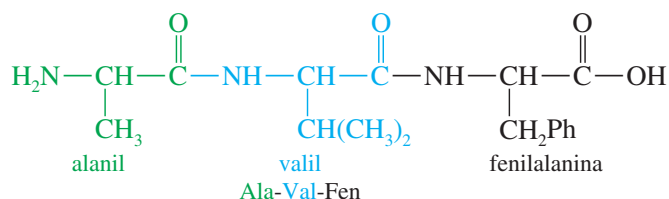
Sin embargo, la formación de amidas no es fácil con los aminoácidos. Cada aminoácido tiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Si activamos el grupo carboxilo, reacciona con su propio grupo amino. Si mezclamos algunos aminoácidos y adicionamos un reactivo para acoplarlos, forman cada secuencia concebible. También, algunos aminoácidos tienen cadenas laterales que podrían interferir con la formación de los péptidos. Por ejemplo, el ácido glutámico tiene un grupo carboxilo extra y la lisina tiene un grupo amino extra. Como resultado, la síntesis de péptidos siempre involucra reactivos activadores para formar los enlaces peptídicos correctos y grupos protectores para bloquear la formación de enlaces incorrectos.

Los químicos han desarrollado muchas maneras de sintetizar péptidos, que caen en dos grupos principales. El *método en disolución* involucra la adición de reactivos a las disoluciones

de cadenas de péptido en crecimiento y la purificación de los productos conforme se necesite. El *método en fase sólida* involucra la adición de reactivos a las cadenas de péptido en crecimiento unidas a partículas de polímeros sólidos. Se disponen de muchos reactivos distintos para cada uno de estos métodos, pero sólo consideraremos un conjunto de reactivos para el método en disolución y un conjunto para el método en fase sólida. Los principios generales son los mismos sin importar los reactivos específicos.

24-10B Método en disolución

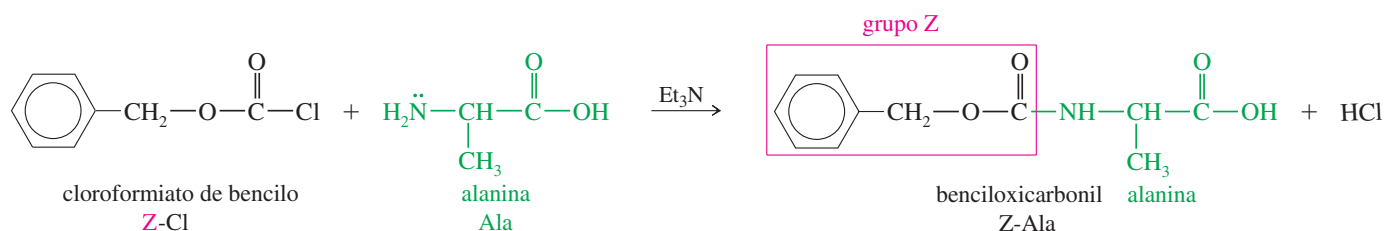
Considere la estructura de la alanilvalilfenilalanina, un tripéptido sencillo:



La **síntesis de péptidos en disolución** comienza en el N terminal y finaliza en el C terminal, o de izquierda a derecha conforme dibujamos el péptido. El primer paso principal es el acoplamiento del grupo carboxilo de la alanina al grupo amino de la valina. Esto no puede realizarse simplemente activando el grupo carboxilo de la alanina y adicionando la valina. Si activamos el grupo carboxilo de la alanina, reaccionaría con otra molécula de la misma alanina.

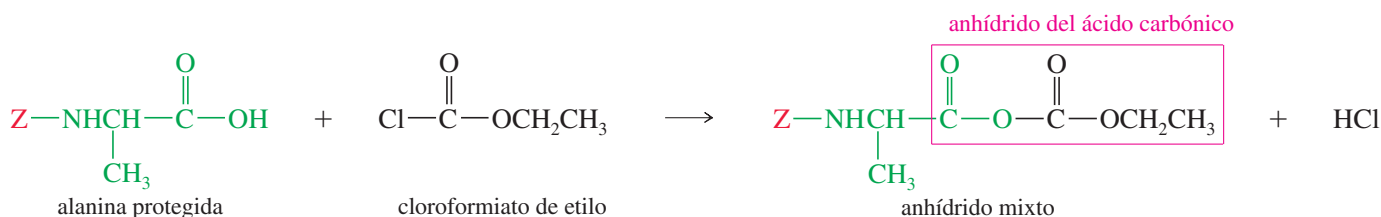
Para prevenir las reacciones secundarias, el grupo amino de la alanina debe protegerse para hacerlo no nucleofílico. En la sección 24-7B vimos que un aminoácido reacciona con cloroformiato de bencilo (también llamado *cloruro de benciloxycarbonilo*) para formar un uretano, o un éster de carbamato, que se elimina con facilidad al final de la síntesis. Este grupo protector se ha usado por muchos años y ha adquirido varios nombres. Se le llama *grupo benciloxycarbonilo*, *grupo carbobenzoxi* (Cbz, por sus siglas en inglés) o sólo *grupo Z* (abreviado Z).

Paso preliminar: proteger el grupo amino con Z.



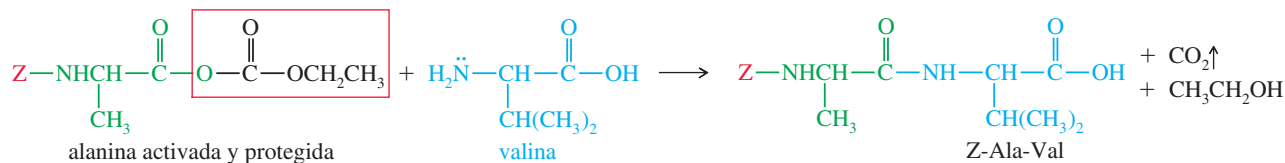
El grupo amino en el Z-Ala está protegido como la amida no nucleofílica en la mitad de un éster de carbamato. El grupo carboxilo puede activarse sin reaccionar con el grupo amino protegido. Cuando se trata con cloroformiato de etilo convierte al grupo carboxilo en un anhídrido mixto del aminoácido y el ácido carbónico. Está muy activado hacia el ataque nucleofílico.

Paso 1: activar el grupo carboxilo con cloroformiato de etilo.



Cuando se adiciona el segundo aminoácido (valina) al aminoácido protegido, la alanina activada, el grupo amino nucleofílico de la valina ataca al grupo carbonilo activado de la alanina, desplazando al anhídrido y formando un enlace peptídico. (Algunos procedimientos usan un éster del nuevo aminoácido para evitar reacciones que compitan a partir de su grupo carboxilato).

Paso 2: formar un enlace de amida para acoplar el siguiente aminoácido.

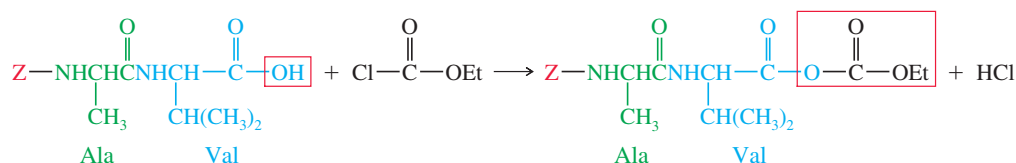


PROBLEMA 24-26

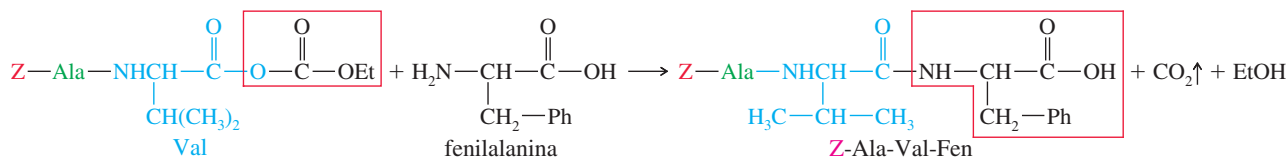
Dé mecanismos completos para la formación de Z-Ala, su activación por el cloroformiato de etilo y el acoplamiento con la valina.

Hasta este punto hemos protegido el N en el dipéptido Z-Ala-Val. La fenilalanina debe adicionarse al C terminal para completar el tripéptido Ala-Val-Fen. La activación del grupo carboxilo de la valina, seguida por la adición de la fenilalanina, forma el tripéptido protegido.

Paso 1: activar el grupo carboxilo con cloroformiato de etilo.



Paso 2: formar un enlace de amida para acoplar el siguiente aminoácido.

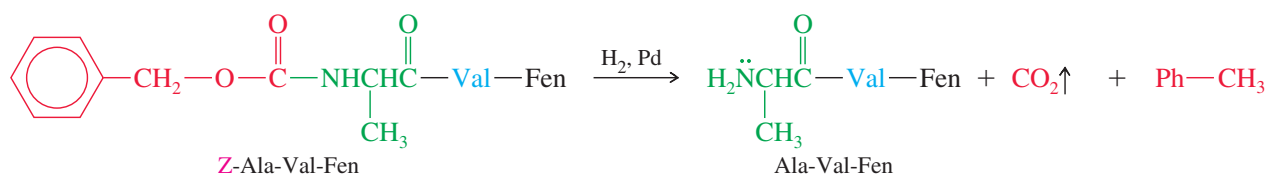


Para preparar un péptido más grande, repita estos dos pasos en la adición de cada residuo de aminoácido:

1. Activar el C terminal del péptido en crecimiento por medio de la reacción con cloroformiato de etilo.
2. Acoplar el siguiente aminoácido.

El paso final en la síntesis en disolución es desproteger el N terminal del péptido completado. El enlace de amida del N-terminal debe romperse sin romper ninguno de los enlaces peptídicos en el producto. Por fortuna, el grupo benciloxycarbonilo es en parte una amida y en parte un éster bencílico, y la hidrogenólisis del éster bencílico se lleva a cabo en condiciones moderadas que no rompen los enlaces peptídicos. Esta ruptura moderada es la razón del uso del grupo benciloxycarbonilo (a diferencia de algún otro grupo acilo) para proteger el N terminal.

Paso final: quitar el grupo protector.



PROBLEMA 24-27

Muestre cómo sintetizaría Ala-Val-Fen-Gli-Leu comenzando con Z-Ala-Val-Fen.

PROBLEMA 24-28

Muestre cómo usaría la síntesis en disolución para sintetizar Ile-Gli-Asn.

Consejo para resolver problemas

Recuerde que la síntesis de péptidos clásica (en disolución):

1. Va de N $\rightarrow$ C. Primero proteger el N terminal (grupo Z), desprotegerlo al último.
2. Acoplar cada aminoácido activando el C terminal (cloroformiato de etilo), después adicionar el nuevo aminoácido.

El método en disolución funciona bien para péptidos pequeños y se han sintetizado muchos péptidos por medio de este proceso. Sin embargo, se requiere un gran número de reacciones químicas y purificaciones incluso para un péptido pequeño. Aunque los rendimientos individuales son excelentes, con un péptido grande, el rendimiento general se vuelve tan pequeño que es inservible y se requieren varios meses (o años) para completar tantos pasos. Las cantidades grandes de tiempo requeridas y los bajos rendimientos generales se deben en gran medida a los pasos de purificación. Para los péptidos y proteínas grandes, por lo general se prefiere la síntesis de péptidos en fase sólida.

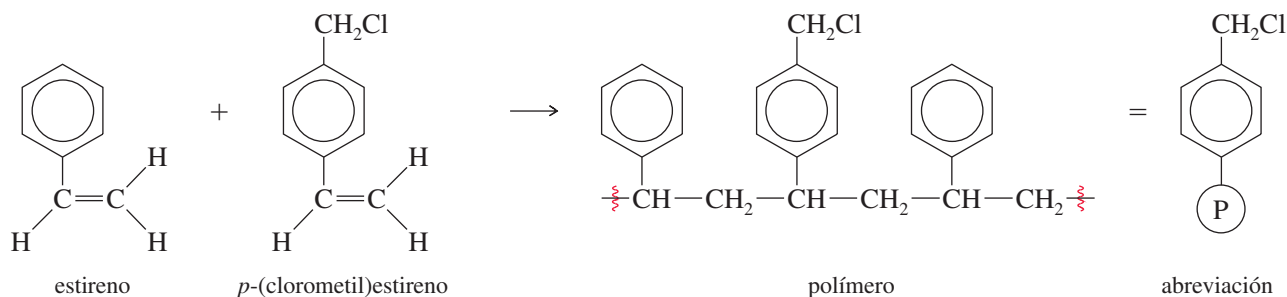
En 1962, Robert Bruce Merrifield de la Rockefeller University desarrolló un método para la síntesis de péptidos sin tener que purificar los intermediarios. Realizó esto uniendo las cadenas de péptidos en crecimiento a perlas sólidas de poliestireno. Después de adicionar cada aminoácido, se lavan los reactivos en exceso enjuagando las perlas con un disolvente. Este método ingenioso conduce a la automatización y Merrifield construyó una máquina que puede adicionar varias unidades de aminoácido mientras funciona sola. Usando esta máquina, Merrifield sintetizó la ribonucleasa (124 aminoácidos) en sólo seis semanas, obteniendo un rendimiento general del 17 por ciento. El trabajo de Merrifield en la síntesis de péptidos en fase sólida fue premiado con el Premio Nobel de Química en 1984.

24-11**Síntesis de péptidos en fase sólida****24-11A** Reacciones individuales

Tres reacciones son cruciales para la síntesis de péptidos en fase sólida. Estas reacciones unen el primer aminoácido al soporte sólido, protegen cada grupo amino hasta que es tiempo de reaccionar y forman los enlaces peptídicos entre los aminoácidos.

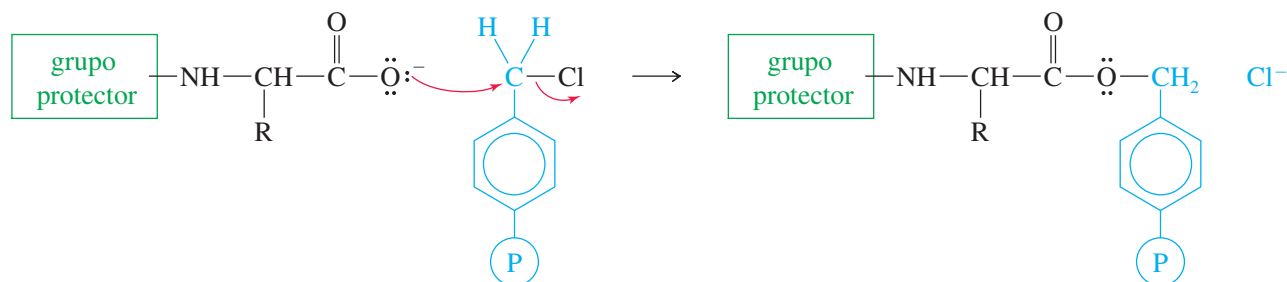
Unión del péptido al soporte sólido La mayor diferencia entre la síntesis de péptidos en disolución y en fase sólida es que la síntesis en fase sólida se realiza en la dirección opuesta: comenzando con el C terminal y yendo hacia el N terminal, de derecha a izquierda como escribimos el péptido. El primer paso es unir el *último* aminoácido (el C terminal) al soporte sólido.

El soporte sólido es una perla de poliestireno especial en la que algunos de los anillos aromáticos tienen el grupo clorometilo. Este polímero, con frecuencia llamado *resina de Merrifield*, se prepara por medio de la copolimerización del estireno con un bajo porcentaje de *p*-(clorometil)estireno.

Formación de la resina de Merrifield

Como otros haluros de bencilo, los grupos clorometilo en el polímero son reactivos hacia el ataque S_N2 . El grupo carboxilo de un aminoácido N-protégido desplaza el cloruro, formando un éster de aminoácido del polímero. De hecho, el polímero actúa como la parte de alcohol de un grupo protector éster para el extremo carboxilo del aminoácido C-terminal. El grupo amino debe protegerse o atacaría a los grupos clorometilo.

Unión del aminoácido C-terminal

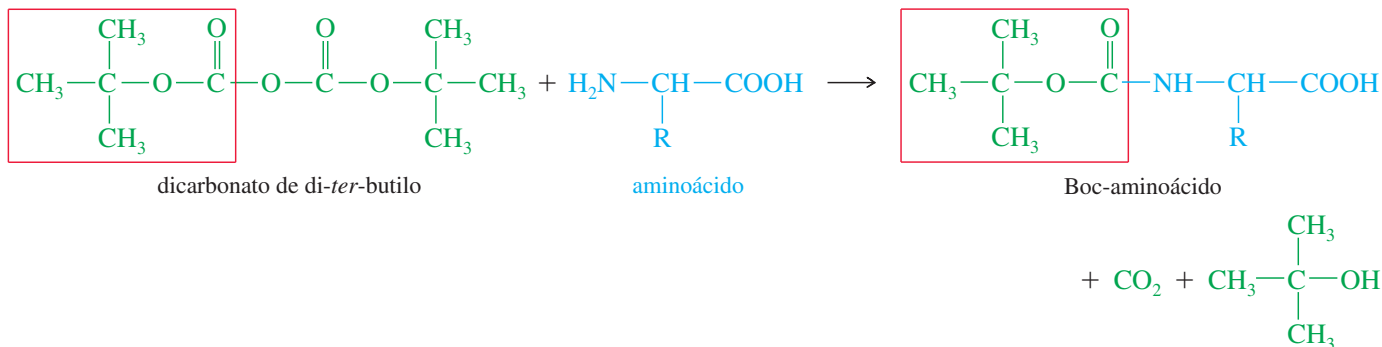


De nuevo el aminoácido terminal se fija al polímero, la cadena se construye sobre el grupo amino de este aminoácido.

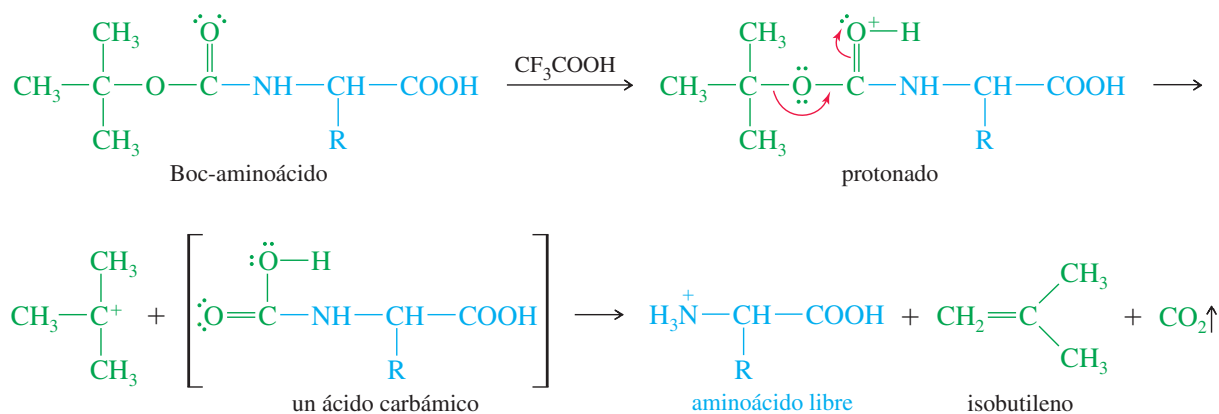
Uso del grupo protector *ter*-Butiloxicarbonilo (Boc) El grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) no puede usarse con el proceso en fase sólida debido a que el grupo Z se elimina por medio de una hidrogenólisis en contacto con un catalizador sólido. Un péptido unido a un polímero no puede lograr el contacto íntimo con un catalizador sólido requerido para la hidrogenólisis. El grupo N-protector usado en el procedimiento de Merrifield es el grupo *ter*-butiloxicarbonilo, abreviado Boc o *t*-Boc. El grupo Boc es similar al grupo Z, excepto que tiene un grupo *ter*-butilo en lugar del grupo bencilo. Como otros ésteres *ter*-butilícos, el grupo protector Boc se elimina con facilidad en condiciones ácidas.

El cloruro de ácido del grupo Boc es inestable, por lo que usamos el anhídrido, di-*ter*-butildicarbonato, para unir el grupo al aminoácido.

Protección del grupo amino como su derivado de Boc

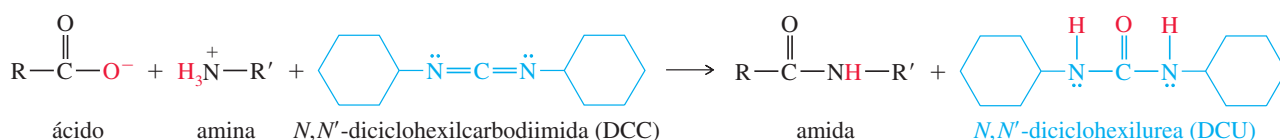


El grupo Boc se rompe con facilidad cuando se trata con ácido trifluoroacético (TFA) por tiempos de reacción cortos, CF_3COOH . La pérdida de un catión *ter*-butilo relativamente estable del éster protonado forma un ácido carbámico inestable. La descarboxilación del ácido carbámico forma el grupo amino desprotegido del aminoácido. La pérdida de un protón del catión *ter*-butilo forma isobutileno.



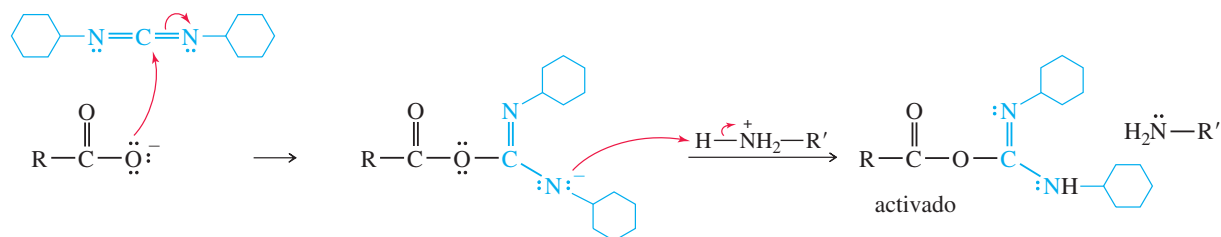
La gente que sintetiza péptidos por lo general no prepara sus propios aminoácidos protegidos con Boc. Debido a que usan todos los aminoácidos en la forma protegida, compran y usan aminoácidos protegidos con Boc comercialmente disponibles.

Uso de DCC como un agente de acoplamiento de péptidos La reacción final necesaria para el procedimiento de Merrifield es la condensación que forma el enlace peptídico. Cuando una mezcla de una amina y un ácido se trata con *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (abreviada DCC), la amina y el ácido se acoplan para formar una amida. La molécula de agua perdida en esta condensación convierte el DCC en la *N,N'*-diciclohexilurea (DCU).

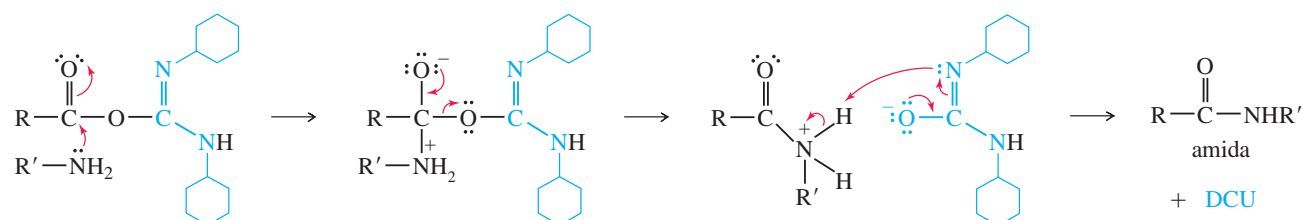


El mecanismo para el acoplamiento con DCC no es tan complicado como parece. El ion carboxilato se adiciona al carbono muy electrofílico de la diimida, formando un derivado de acilo activado del ácido. Este derivado activado reacciona rápidamente con la amina para formar la amida. En el paso final, la DCU sirve como un grupo saliente excelente. Los anillos de ciclohexano se miniaturizan para una mayor claridad.

Formación de un derivado de acilo activado

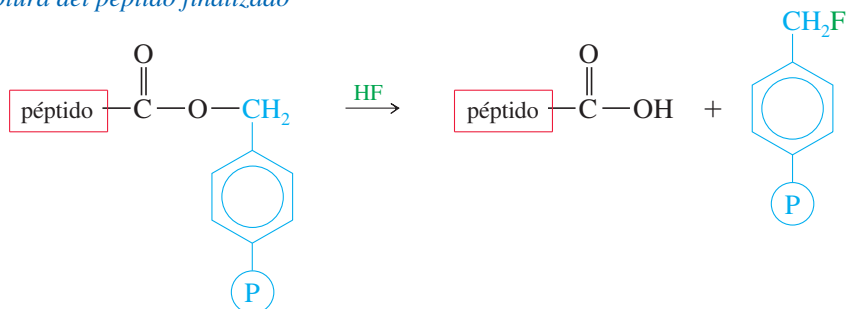


Acoplamiento con la amina y pérdida de la DCU



En el paso final de la síntesis, el enlace de éster con el polímero se rompe por medio del HF anhidro. Debido a que éste es un enlace de éster, se rompe con mayor facilidad que los enlaces de amida del péptido.

Ruptura del péptido finalizado



Consejo

**para resolver
problemas**

Recuerde que la síntesis de péptidos en fase sólida:

1. Va de $C \rightarrow N$. Unir el C terminal protegido con Boc a la primera perla.
2. Acoplar cada aminoácido eliminando (con TFA) el grupo Boc del N terminal, después adicionar el siguiente aminoácido protegido con Boc con la DCC.
3. Romper (con HF) el péptido finalizado con la perla del polímero.

PROBLEMA 24-29

Proponga un mecanismo para el acoplamiento del ácido acético y anilina usando DCC como un agente de acoplamiento.

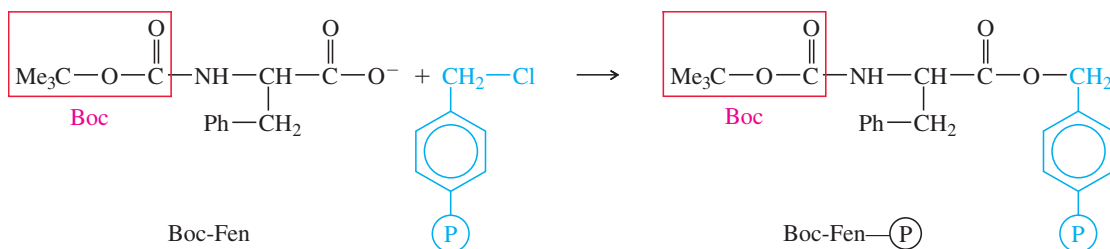
Ahora consideramos un ejemplo para ilustrar cómo se combinan estos procedimientos en la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield.

24-11B Ejemplo de la síntesis de péptidos en fase sólida

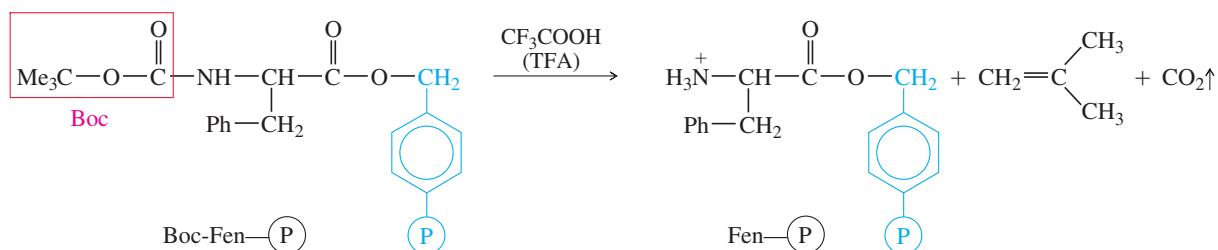
Para una comparación sencilla de los métodos en disolución y en fase sólida, consideraremos la síntesis del mismo tripéptido que formamos usando el método en disolución.

Ala-Val-Fen

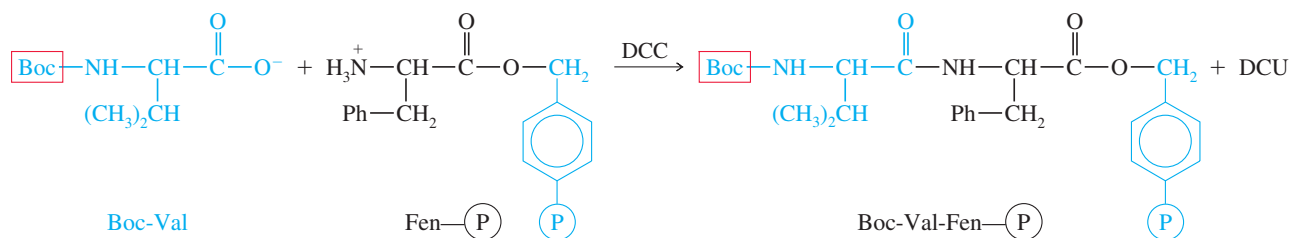
La síntesis en fase sólida se lleva a cabo en la dirección opuesta a la síntesis en disolución. El primer paso es la unión del aminoácido C-terminal N-prottegido (Boc-fenilalanina) al polímero.



El ácido trifluoroacético (TFA) rompe el grupo protector Boc de la fenilalanina para que el grupo amino puede acoplarse con el siguiente aminoácido.

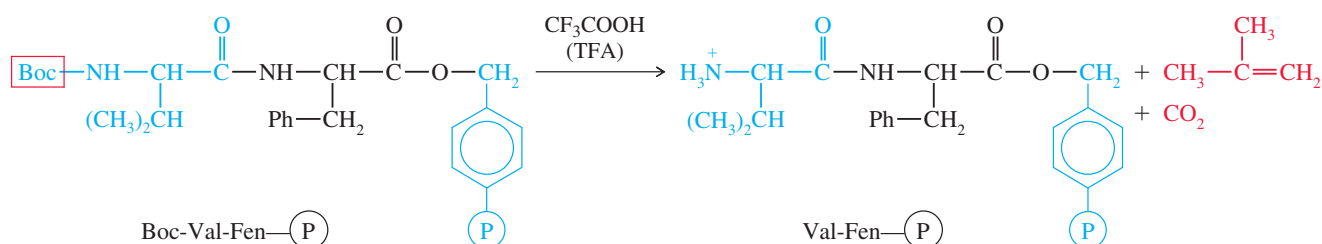


El segundo aminoácido (valina) se adiciona en la forma Boc N-protégida para que no pueda acoplarse consigo mismo. La adición de DCC acopla el grupo carboxilo de la valina con el grupo —NH_2 libre de la fenilalanina.

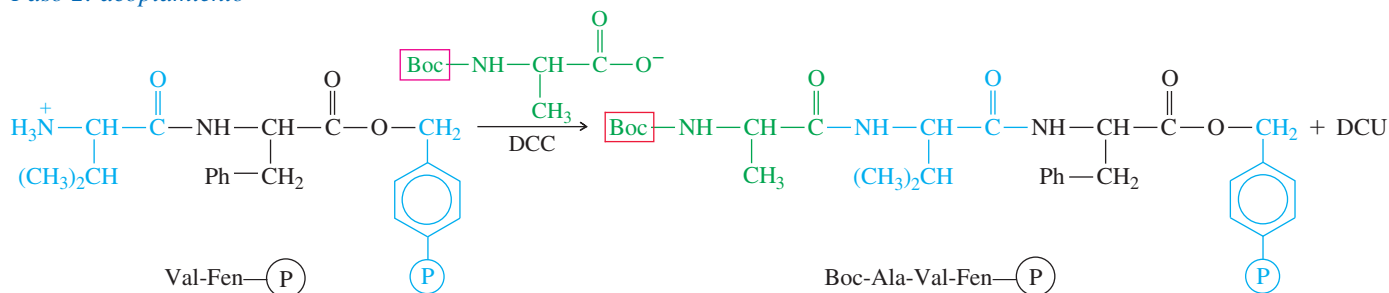


Para acoplar el aminoácido final (alanina), primero se desprotege la cadena cuando se trata con ácido trifluoroacético. Después se adicionan la Boc-alanina N-protégida y la DCC.

Paso 1: desprotección



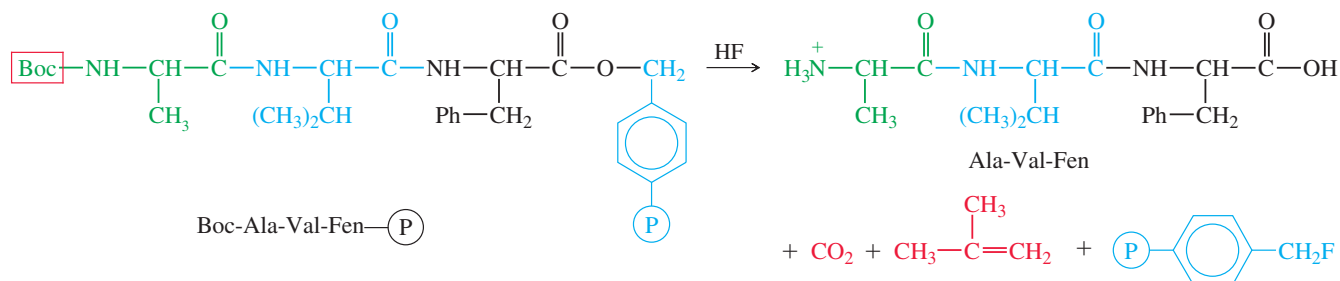
Paso 2: acoplamiento



Si fuésemos a preparar un péptido más grande, la adición de cada aminoácido subsecuente requeriría la repetición de dos pasos:

1. Usar el ácido trifluoroacético para desproteger el grupo amino en el extremo de la cadena en crecimiento.
2. Adicionar el siguiente Boc-aminoácido, usando DCC como agente de acoplamiento.

Una vez que se complete el péptido, se debe eliminar el grupo protector Boc final y se debe romper el péptido del polímero. El HF anhidro rompe el enlace de éster que une al péptido con el polímero y también elimina al grupo protector Boc. En nuestro ejemplo, ocurre la siguiente reacción:



PROBLEMA 24-30

Muestre cómo sintetizaría Leu-Gli-Ala-Val-Fen comenzando con Boc-Ala-Val-Fen—(P).

PROBLEMA 24-31

Muestre cómo usaría la síntesis de péptidos en fase sólida para preparar Ile-Gli-Asn.

24-12
Clasificación de las proteínas

Las proteínas se pueden clasificar de acuerdo con su composición química, su forma o su función. La composición y la función de las proteínas se tratan con detalle en un curso de bioquímica. Por ahora, estudiaremos de manera breve los tipos de proteínas y sus clasificaciones generales.

Las proteínas se agrupan en proteínas *sencillas* y *conjugadas* de acuerdo con su composición química. Las **proteínas sencillas** son aquellas que se hidrolizan para formar sólo aminoácidos. Todas las estructuras de las proteínas que hemos considerado hasta ahora son proteínas sencillas. Algunos ejemplos son la insulina, la ribonucleasa, la oxitocina y la bradici-nina. Las **proteínas conjugadas** están unidas a un **grupo prostético** no proteínico como un azúcar, un ácido nucleico, un lípido o algún otro grupo. La tabla 24-3 presenta algunos ejem-plos de proteínas conjugadas.

TABLA 24-3

Clases de proteínas conjugadas		
Clase	Grupo prostético	Ejemplos
glicoproteínas	carbohidratos	γ-globulina, interferón
nucleoproteínas	ácidos nucleicos	ribosomas, virus
lipoproteínas	grasas, colesterol	lipoproteína de alta densidad
metaloproteínas	un complejo metálico	hemoglobina, citocromos

Las proteínas se clasifican como *fibrosas* o *globulares* dependiendo de si forman filamen-tos largos o se enrollan sobre sí mismas. Las **proteínas fibrosas** están llenas de hebras, son duras y por lo general son insolubles en agua. Funcionan principalmente como las partes es-tructurales del organismo. Algunos ejemplos de proteínas fibrosas son la α-queratina en las las uñas y pezuñas, y el colágeno en los tendones. Las **proteínas globulares** se pliegan en for-mas aproximadamente esféricas. Por lo regular funcionan como enzimas, hormonas o proteí-nas transportadoras. Las **enzimas** son proteínas que contienen catalizadores biológicos; un ejemplo es la ribonucleasa, la cual rompe el ARN. Las hormonas ayudan a regular los proce-sos en el cuerpo. Un ejemplo es la insulina, la cual regula los niveles de glucosa en la sangre y su consumo por las células. Las proteínas transportadoras se unen a moléculas específicas y se transportan en la sangre o a través de la membrana celular. Un ejemplo es la hemoglobina, la cual transporta el oxígeno en la sangre de los pulmones a los tejidos.

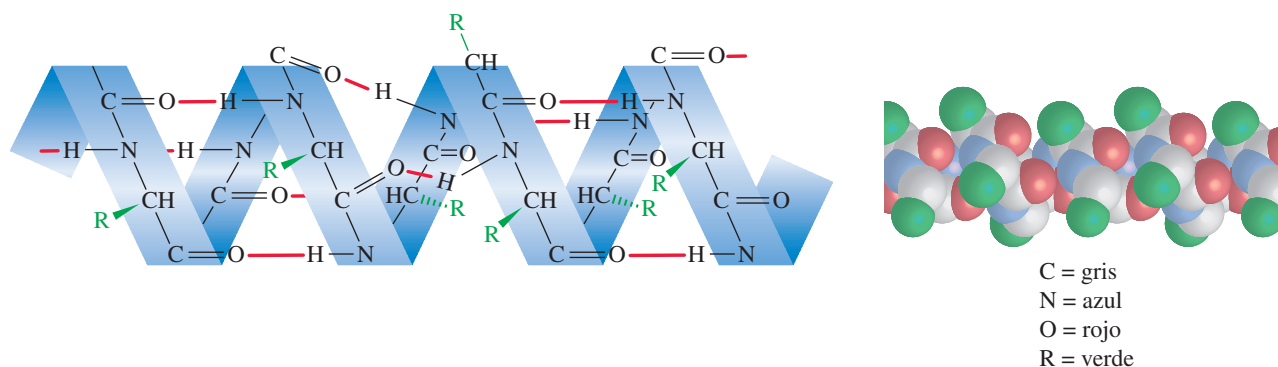
24-13
Niveles de la estructura de las proteínas

24-13A Estructura primaria

Hasta ahora, hemos explicado la *estructura primaria* de las proteínas. La **estructura primaria** es la estructura enlazada de manera covalente de la molécula. Esta definición incluye la secuencia de los aminoácidos, junto con cualquier puente disulfuro. Todas las propiedades de la proteína están determinadas, de manera directa o indirecta, por la estructura primaria. Cualquier plegado, puente de hidrógeno o actividad catalítica depende de la estructura primaria apropiada.

24-13B Estructura secundaria

Aunque con frecuencia pensamos en las cadenas de péptido como estructuras lineales, éstas tienden a formar arreglos ordenados enlazados por puentes de hidrógeno. En particular, los áto-mos de oxígeno del grupo carbonilo forman enlaces por puentes de hidrógeno con los hidró-



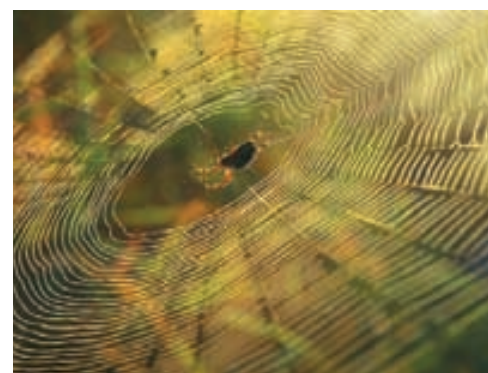
■ FIGURA 24-15

Arreglo helicoidal α . La cadena de péptido se enrolla en una hélice para que cada grupo carbonilo del péptido forme un puente de hidrógeno con el hidrógeno del N—H en el siguiente giro de la hélice. Las cadenas laterales están simbolizadas por átomos verdes en la estructura compacta.

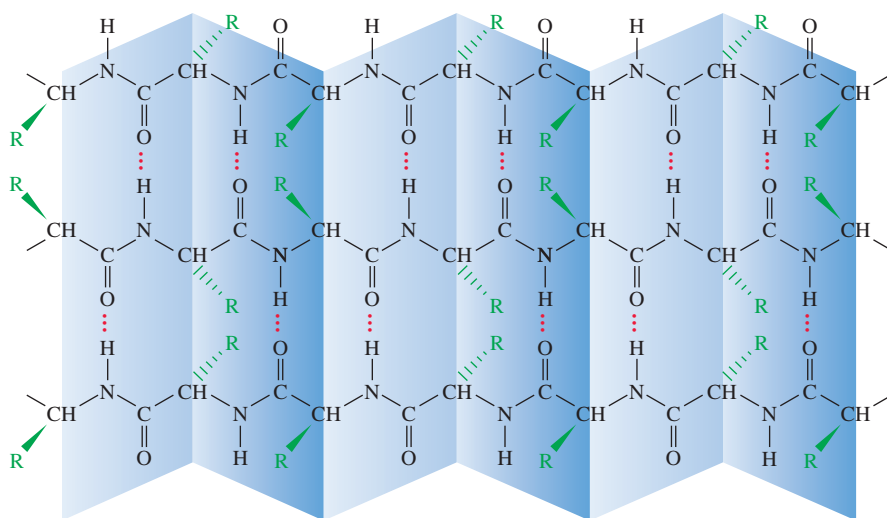
genos de la amida (N—H). Esta tendencia conduce a patrones ordenados del enlace por puente de hidrógeno: **hélice α** y **hoja plegada**. A estos arreglos enlazados por puentes de hidrógeno, si se presentan, se les llaman **estructura secundaria** de la proteína.

Cuando una cadena de péptido se tuerce en un enrollado helicoidal, cada oxígeno del grupo carbonilo puede formar enlaces por puente de hidrógeno con un hidrógeno del enlace N—H en el siguiente giro del enrollado. Muchas proteínas se tuercen en una hélice α (una hélice que parece el enredado en un enroscado a la derecha) con las cadenas laterales posicionadas en el exterior de la hélice. Por ejemplo, la proteína fibrosa α -queratina se ordena en la estructura α -helicoidal y la mayoría de las proteínas globulares contienen segmentos de hélice α . La figura 24.15 muestra el arreglo α -helicoidal.

Los segmentos de péptidos también pueden formar arreglos de puentes de hidrógeno alineados de manera lateral (uno al lado del otro). En este arreglo, cada grupo carbonilo en una cadena forma un enlace por puente de hidrógeno con un hidrógeno del N—H en la cadena adyacente. Este arreglo puede involucrar muchas moléculas de péptido alineadas de manera lateral, lo que da como resultado una **hoja bidimensional**. Los ángulos de enlace entre las unidades de aminoácidos son tal que la hoja se *pliega* (arruga), con las cadenas laterales de aminoácidos ordenadas en lados alternados de la hoja. La fibroína de la seda, la proteína fibrosa principal en las sedas de insectos y arácnidos, tiene una estructura secundaria de hoja plegada. La figura 24-16 muestra la estructura de hoja plegada.



La telaraña está compuesta principalmente de fibroína, una proteína con una estructura secundaria de hoja plegada. El arreglo de hoja plegada surge de los múltiples enlaces por puente de hidrógeno entre las moléculas, lo que le confiere una gran resistencia.



■ FIGURA 24-16

Arreglo de hoja plegada. Cada grupo carbonilo del péptido forma un puente de hidrógeno con un hidrógeno del N—H en la cadena de péptido adyacente.



Las estructuras terciarias de las proteínas se determinan por medio de la cristalografía con rayos X. Un cristal sencillo de la proteína se bombardea con rayos X, cuyas longitudes de onda son las apropiadas para que sean difractadas por los espaciados atómicos regulares en el cristal. Después una computadora determina las posiciones de los átomos en el cristal.

Una proteína puede o no tener la misma estructura secundaria a lo largo de su cadena (de extremo a extremo). Algunas partes pueden enrollarse en una hélice α , mientras que otras partes se alinean en una hoja plegada. Las partes de la cadena pueden no tener una estructura secundaria ordenada. A tal región sin estructura se le llama enrollado aleatorio. Por ejemplo, la mayoría de las proteínas globulares contienen segmentos de hélice α o de hoja plegada separadas por dobleces en el **enrollado aleatorio**, lo que permite que la molécula se pliegue en su forma globular.

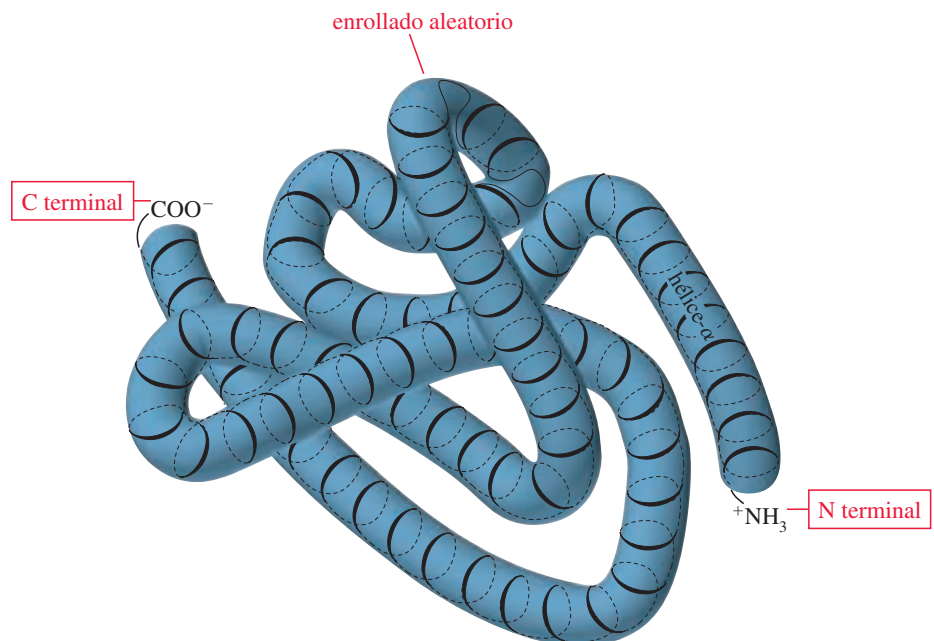
24-13C Estructura terciaria

La **estructura terciaria** de una proteína es su conformación tridimensional completa. Piense en la estructura secundaria como un patrón espacial en una región local de la molécula. Partes de la proteína pueden tener la estructura de hélice α , mientras que otras pueden tener la estructura de hoja plegada, y otras partes pueden ser enrollados aleatorios. La estructura terciaria incluye todas las estructuras secundarias y todos los dobleces y plegados entre ellas. En la figura 24-17 se representa la estructura terciaria de una proteína globular común.

El enrollado de una enzima puede dar formas tridimensionales que producen efectos catalíticos importantes. Las cadenas laterales polares *hidrofilicas* (afinidad por el agua) se orientan hacia el exterior del glóbulo. Los grupos no polares *hidrofóbicos* (no afines al agua) se arreglan hacia el interior. El enrollado en la conformación apropiada crea un **sitio activo** de la enzima, la región que se une al sustrato y cataliza la reacción. Una reacción que se lleva a cabo en el sitio activo en el interior de una enzima puede ocurrir en condiciones no polares esencialmente anhidras, ¡mientras todo el sistema está disuelto en agua!

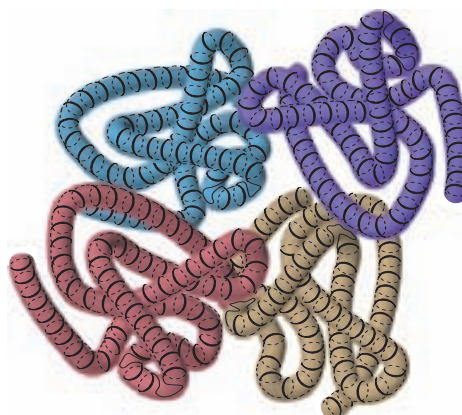
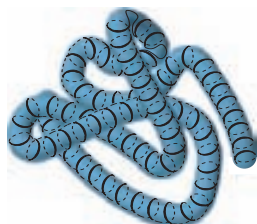
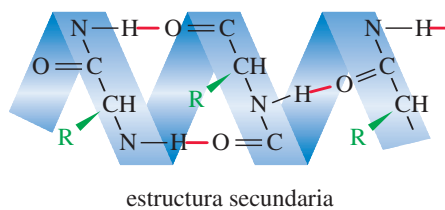
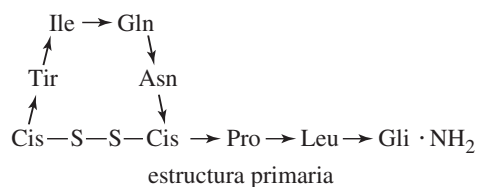
24-13D Estructura cuaternaria

La **estructura cuaternaria** se refiere a la asociación de dos o más cadenas de péptido en la proteína completa. No todas las proteínas tienen estructura cuaternaria. Las que la tienen son aquellas que se asocian entre sí en su forma activa. Por ejemplo, la hemoglobina, la transportadora del oxígeno en la sangre de los mamíferos, consiste en cuatro cadenas de péptido conjugadas entre sí para formar una proteína globular. En la figura 24-18 se resumen los cuatro niveles de la estructura de las proteínas.



■ FIGURA 24-17

La estructura terciaria de una proteína globular incluye segmentos de hélice α con segmentos de enrollado aleatorio en los puntos donde la hélice se pliega.



■ FIGURA 24-18

Comparación esquemática de los niveles de la estructura de las proteínas. La estructura primaria es la estructura enlazada de manera covalente que incluye la secuencia de los aminoácidos y cualquier puente disulfuro. La estructura secundaria se refiere a las áreas de hélice α , hoja plegada o enrollado aleatorio. La estructura terciaria se refiere a la conformación general de la molécula. La estructura cuaternaria se refiere a la asociación de dos o más cadenas de péptido en la proteína activa.

Para que una proteína sea biológicamente activa, debe tener la estructura correcta en todos los niveles. La secuencia de los aminoácidos debe ser la correcta, con los puentes disulfuro correctos que unen las cisteínas en las cadenas. Las estructuras secundaria y terciaria también son importantes. La proteína debe plegarse en su conformación natural, con las áreas apropiadas de hélice α y hoja plegada. Para una enzima, el sitio activo debe tener la conformación correcta, con los grupos funcionales de las cadenas laterales necesarios en las posiciones correctas. Las proteínas conjugadas deben tener los grupos prostéticos correctos y las proteínas multicadena deben tener la combinación correcta de los péptidos individuales.

Con la excepción de la estructura primaria covalente, todos estos niveles de la estructura se mantiene por medio de las fuerzas de solvatación y por los puentes de hidrógeno débiles. Cambios pequeños en el entorno pueden ocasionar un cambio químico o conformacional que resulte en la **desnaturalización**: la alteración de la estructura normal y la pérdida de actividad biológica. Muchos factores pueden ocasionar la desnaturalización, pero los más comunes son el calor y el pH.

24-14A Desnaturalización reversible e irreversible

La cocción de la clara de huevo es un ejemplo de la desnaturalización de una proteína por la temperatura alta. La clara de huevo contiene proteínas globulares solubles llamadas *albúminas*. Cuando se calienta la clara de huevo, las albúminas se despliegan y coagulan para producir una masa elástica sólida. Diferentes proteínas pueden tener distintas habilidades para resistir al efecto de desnaturalización del calor. La albúmina del huevo es bastante sensible al calor, pero las bacterias que viven en las aguas termales geotérmicas han desarrollado proteínas que retienen su actividad en agua hirviendo.

Cuando se somete una proteína a un pH ácido, algunos de los grupos carboxilo de las cadenas laterales se vuelven a protonar y pierden su carga iónica. Esto da como resultado cambios conformacionales que conducen a la desnaturalización. En una disolución básica, los grupos amino se desprotonan, y de manera similar pierden su carga iónica, ocasionando cambios conformacionales y la desnaturalización.

24-14

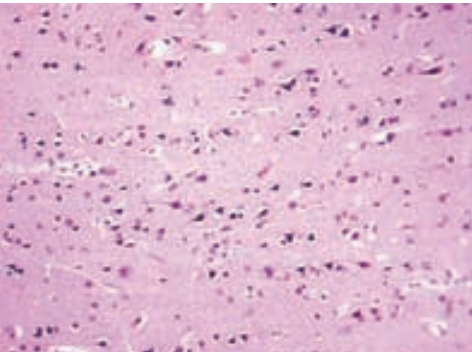
Desnaturalización de las proteínas



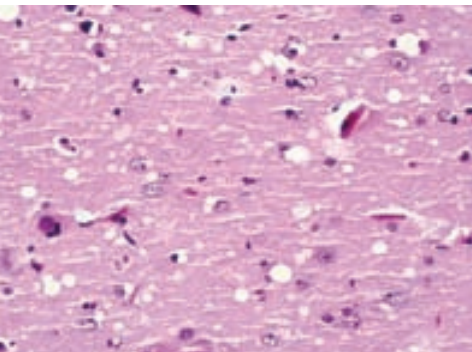
Desnaturalización irreversible de la albúmina del huevo. Cuando se enfría, la clara de huevo no recupera su forma clara y líquida.

La leche se vuelve agria debido a la conversión bacteriana de los carbohidratos a ácido láctico. Cuando el pH se vuelve muy ácido, las proteínas solubles en la leche se desnaturalizan y precipitan. A este proceso se le llama *cuajado*. Algunas proteínas son más resistentes a las condiciones ácidas y básicas que otras. Por ejemplo, la mayoría de las enzimas digestivas como la amilasa y la tripsina permanecen activas en las condiciones ácidas en el estómago, incluso a un pH de alrededor de 1.

En muchos casos, la desnaturalización es irreversible. Cuando la clara de huevo cocida se enfría, no se vuelve cruda. La leche cuajada no se descuaja cuando se naturaliza. Sin embargo, la desnaturalización puede ser reversible si la proteína sólo ha experimentado condiciones de desnaturalización moderadas. Por ejemplo, una proteína puede *separarse de una disolución por efecto salino* al incrementar la concentración de una sal, la cual desnaturaliza y precipita a la proteína. Cuando la proteína precipitada se vuelve a disolver en una disolución con una concentración salina más baja, por lo general recupera su conformación natural y en consecuencia su actividad.



Micrografía del tejido cerebral humano normal. Los núcleos de las neuronas aparecen como puntos oscuros.



Tejido cerebral de un paciente infectado con vCJD. Observe la formación de espacios de vacuolas (blanco) y placas de proteína priónica (oscuro, irregular). (Magnificación de 200X).

24-14B Enfermedades priónicas

Hasta la década de 1980, la gente pensaba que todas las enfermedades infecciosas eran ocasionadas por microbios de algún tipo. Se sabía acerca de enfermedades ocasionadas por virus, bacterias, protozoarios y hongos. Sin embargo, existían algunas enfermedades extrañas para las cuales no se había aislado y cultivado el patógeno. La *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (CJD, por sus siglas en inglés) en los humanos, el *temblor ovino* y la *encefalopatía transmisible* en el visón (TME, por sus siglas en inglés) involucraban una pérdida lenta y gradual de la función mental y con el tiempo la muerte. Los cerebros de las víctimas mostraban placas inusuales de la proteína amiloide rodeada por tejido esponjoso.

Los científicos estudiaron estas enfermedades pensando que estaba involucrado un agente infeccioso (opuesto a las causas genéticas o del ambiente) debido a que sabían que el temblor y la TME podían esparcirse alimentando animales sanos con los restos molidos de los animales enfermos. También habían estudiado el kuru, una enfermedad muy parecida a la CJD entre las tribus donde los miembros de la familia mostraban sus respetos a la muerte comiendo sus cerebros. Estas enfermedades por lo general se atribuían a “virus lentos” que aún no se habían aislado.

En la década de 1980, el neurólogo Stanley B. Prusiner (de la Universidad de California en San Francisco) preparó un homogenizado de los cerebros infectados con el temblor ovino y separó de manera sistemática todos los fragmentos celulares, bacterias y virus, y encontró que el material restante seguía siendo infeccioso. Separó las proteínas y encontró una fracción de las proteínas que seguía siendo infecciosa. Sugirió que los temblores (y presumiblemente enfermedades similares) es ocasionada por un agente proteínico infeccioso que llamó **proteína priónica**. Esta conclusión contradecía el principio establecido de que las enfermedades contagiosas requerían un patógeno vivo. Muchos investigadores escépticos repitieron el trabajo de Prusiner esperando encontrar contaminantes virales en las fracciones infecciosas, y la mayoría llegó al final a la misma conclusión. Prusiner recibió el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1998 por este trabajo.

Desde el trabajo de Prusiner, las enfermedades priónicas se han vuelto más importantes debido a su amenaza para los humanos. Al comienzo de 1996, algunas vacas en el Reino Unido desarrollaron la “enfermedad de las vacas locas” y pusieron en peligro a otros animales. Agitaban sus cabezas, se caían y con el tiempo morían. La enfermedad, llamada *encefalopatía espongiiforme bovina* (BSE, por sus siglas en inglés), probablemente fue transmitida al ganado al alimentarlo con los restos de las ovejas infectadas con temblores. El aspecto más aterrador del brote de BSE fue que la gente podía contraer una enfermedad fatal, llamada *nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (vCJD, por sus siglas en inglés) al comer la carne infectada. Desde ese tiempo, se ha encontrado una enfermedad similar, llamada *caquexia crónica* (CWD, por sus siglas en inglés), en el ciervo y alce salvajes de las Montañas Rocallosas. Todas estas (presuntas) enfermedades priónicas se clasifican ahora como *encefalopatías espongiiformes transmisibles* (TSE, por sus siglas en inglés).

La teoría más aceptada de las enfermedades priónicas sugiere que la proteína priónica infecciosa tiene la misma estructura primaria que una proteína normal encontrada en las células nerviosas, pero difiere en su estructura terciaria. De hecho, es una versión mal plegada y desnaturalizada de una proteína normal que se polimeriza para formar las placas proteínicas amiloides observadas en los cerebros de los animales infectados. Cuando un animal ingiere

alimento infectado, la proteína polimerizada resiste la digestión. Debido a que es simplemente una versión mal plegada de una proteína normal, el prión infeccioso no provoca que el sistema inmune del huésped ataque al patógeno.

Cuando el prión anormal interactúa con la versión normal de la proteína en las membranas de las células nerviosas, la proteína anormal de alguna manera induce a las moléculas normales a que cambien su forma. Ésta es la parte del proceso de la que menos se conoce. (Se podría pensar en ésta como una cristalización, en la que un cristal semilla induce a las otras moléculas a cristalizarse en la misma conformación y formar el cristal). Estas nuevas moléculas proteínicas mal plegadas inducen después a más moléculas a que cambien de forma. La proteína anormal polimerizada no puede ser degradada por las enzimas proteasa usuales, por lo que se acumula en el cerebro y ocasiona las placas y el tejido esponjoso asociados con las TSE.

De nuevo se pensó que una proteína con la estructura primaria correcta, colocada en la disolución fisiológica correcta, se plegaría de manera natural en la estructura terciaria correcta y permanecería de esta manera. Pero no era así. Ahora se sabe que el plegado de las proteínas es un proceso controlado de manera cuidadosa en el que las enzimas y las *proteínas chaperonas* promueven el plegado correcto a medida que se sintetiza la proteína. Las enfermedades priónicas han mostrado que existen muchos factores que ocasionan que las proteínas se plieguen en conformaciones naturales y no naturales, y que el plegado de la proteína pueda tener efectos importantes en sus propiedades biológicas dentro de un organismo.

aminoácidos Literalmente, cualquier molécula que contiene un grupo amino (—NH_2) y un grupo carboxilo (—COOH). El término por lo regular se refiere a un α -aminoácido, con el grupo amino en el átomo de carbono junto al grupo carboxilo. (p. 1155)

aminoácidos esenciales Diez aminoácidos estándar que no son biosintetizados por los humanos y deben proporcionarse en la dieta. (p. 1157)

aminoácidos estándar Los 20 α -aminoácidos encontrados en casi todas las proteínas de estado natural. (p. 1155)

análisis del residuo terminal Secuenciación de un péptido sustrayendo e identificando el residuo en el N terminal o en el C terminal. (p. 1176)

C terminal (extremo terminal C) Extremo de la cadena de péptido con un grupo carboxilo libre o derivado. Como se escriben los péptidos, el C terminal por lo general está a la derecha. El grupo amino del aminoácido C-terminal se enlaza al resto del péptido. (p. 1172)

degradación de Edman Método para la separación e identificación del aminoácido N-terminal de un péptido sin destruir el resto de la cadena de péptido. El péptido se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por una hidrólisis ácida moderada para convertir el aminoácido N-terminal a su derivado de feniltiohidantoína. La degradación de Edman se puede usar de manera repetida para determinar la secuencia de muchos residuos comenzando en el N terminal. (p. 1176)

desnaturalización Alteración no natural de la conformación o del estado iónico de una proteína. La desnaturalización por lo general resulta en la precipitación de la proteína y la pérdida de su actividad biológica. La desnaturalización puede ser reversible, como al salinizar una proteína, o irreversible, como al cocer un huevo. (p. 1191)

electroforesis Procedimiento para la separación de moléculas cargadas por medio de su migración en un campo eléctrico intenso. La dirección y velocidad de la migración está controlada en gran medida por la carga promedio en las moléculas. (p. 1160)

enlace disulfuro (puente disulfuro) Enlace entre dos residuos de cisteína formados por la oxidación moderada de sus grupos tiol a un disulfuro. (p. 1172)

enlaces peptídicos Enlaces de amida entre aminoácidos. (pp. 1153, 1171)

enrollado aleatorio Tipo de estructura secundaria de las proteínas donde la cadena está casi enrollada en una hélice α no alineada en una hoja plegada. En una proteína globular, los dobles que pliegan la molécula en su forma globular por lo general son segmentos de enrollado aleatorio. (p. 1190)

enzima Catalizador biológico que contiene proteínas. Muchas enzimas también incluyen *grupos prostéticos*, constituyentes no proteínicos que son esenciales para la actividad catalítica de la enzima. (p. 1188)

estructura cuaternaria Asociación de dos o más cadenas de péptido en una proteína compuesta. (p. 1190)

estructura primaria Estructura enlazada de manera covalente de una proteína; la secuencia de los aminoácidos, junto con cualquier puente disulfuro. (p. 1188)

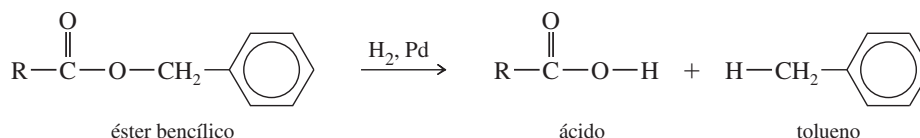
estructura secundaria Arreglo local enlazado por puente de hidrógeno de una proteína. La estructura secundaria por lo general es la hélice α , la hoja plegada o el enrollado aleatorio. (p. 1189)

estructura terciaria Conformación tridimensional completa de una proteína. (p. 1190)

grupo prostético Parte no proteínica de una proteína conjugada. Algunos ejemplos de grupos prostéticos son los azúcares, los lípidos, los ácidos nucleicos y los complejos metálicos. (p. 1188)

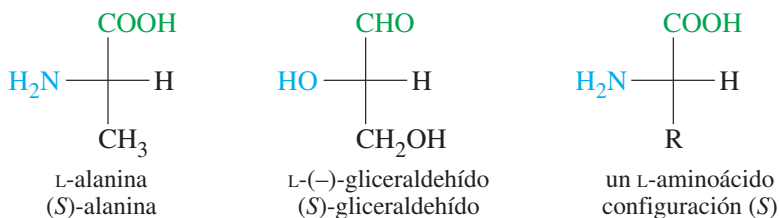
hélice α Conformación de péptidos helicoidal en la que los grupos carbonilo en un giro de la hélice forman puentes de hidrógeno con los hidrógenos del N—H en el siguiente giro. La unión por muchos puentes de hidrógeno estabiliza este arreglo helicoidal. (p. 1189)

hidrogenólisis Ruptura de un enlace por la adición de hidrógeno. Por ejemplo, la hidrogenólisis catalítica rompe los ésteres bencílicos. (p. 1168)



hoja plegada Conformación bidimensional del péptido con las cadenas de péptido alineadas de manera lateral (una al lado de la otra). Los grupos carbonilo en cada cadena de péptido forman puentes de hidrógeno con los hidrógenos de N—H en la cadena adyacente, y las cadenas laterales se ordenan en lados alternados de la hoja. (p. 1189)

L-aminoácido Aminoácido que tiene una configuración estereoquímica similar a la del L-(–)-gliceraldehído. La mayoría de los aminoácidos de estado natural poseen la configuración L. (p. 1155)



método de Sanger Método para la determinación de aminoácido N-terminal de un péptido. El péptido se trata con 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger), después se hidroliza por completo. El aminoácido derivado es fácil de identificar, pero el resto del péptido se destruye en la hidrólisis. (p. 1178)

N terminal (extremo terminal N) Extremo de la cadena de péptido con un grupo amino libre o derivado. Como se escribe el péptido, el N terminal por lo general está a la izquierda. El grupo carboxilo del aminoácido N-terminal se enlaza al resto del péptido. (p. 1172)

oligopéptido Polipéptido pequeño que contiene alrededor de cuatro a diez residuos de aminoácido. (p. 1171)

péptido Cualquier polímero de aminoácidos enlazado por medio de enlaces de amida entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. Los términos *dipéptido*, *tripéptido*, etcétera, pueden especificar el número de aminoácidos en el péptido. (p. 1171)

polipéptido Péptido que contiene muchos residuos de aminoácido. Aunque las proteínas son polipéptidos, el término *polipéptido* se usa por lo regular para moléculas con masas moleculares menores que las de las proteínas. (p. 1171)

proteína Biopolímero de aminoácidos. Las proteínas son polipéptidos con masas moleculares mayores de alrededor de 6000 uma. (p. 1171)

proteína conjugada Proteína que contiene un grupo prostético no proteínico como un azúcar, un ácido nucleico, un lípido o un ion metálico. (p. 1188)

proteína priónica Agente infeccioso proteínico que se piensa fomenta el mal plegado y la polimerización de las moléculas de proteínas normales, conduciendo a placas amiloides y a la destrucción del tejido nervioso. (p. 1192)

proteínas completas Proteínas que proveen todos los aminoácidos esenciales en casi las proporciones correctas para la nutrición humana. Algunos ejemplos son las de la carne, pescado, leche y huevos. Las **proteínas incompletas** son bastante deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales. La mayoría de las proteínas de las plantas son incompletas. (p. 1157)

proteínas fibrosas Clase de proteínas que están llenas de hebras, son duras, parecen hilos y por lo general son insolubles en agua. (p. 1188)

proteínas globulares Clase de proteínas que son de forma relativamente esférica. Las proteínas globulares por lo general tienen masas moleculares menores y son más solubles en agua que las proteínas fibrosas. (p. 1188)

proteínas sencillas Proteínas compuestas de sólo aminoácidos (que no tienen grupos prostéticos). (p. 1188)

punto isoelectrico (pH isoelectrico) El pH en el que un aminoácido (o proteína) no se mueve en la electroforesis. Éste es el pH donde la carga promedio en sus moléculas es cero, con la mayoría de las moléculas en su forma zwitteriónica. (p. 1160)

residuo Unidad de aminoácido de un péptido. (p. 1171)

resolución enzimática Uso de enzimas para separar enantiómeros. Por ejemplo, los enantiómeros de un aminoácido pueden acilarse y después tratarse con la acilasa renal del cerdo. La enzima hidroliza el grupo acilo del L-aminoácido natural, pero no reacciona con el D-aminoácido acilado. La mezcla resultante del L-aminoácido libre y el D-aminoácido acilado es fácil de separar. (p. 1167)

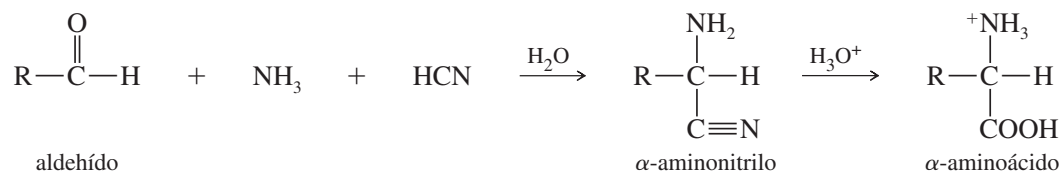
secuencia Como un sustantivo, el orden en el que los aminoácidos se enlazan entre sí en un péptido. Como verbo, determinar la secuencia de un péptido. (p. 1176)

síntesis biomimética Síntesis en el laboratorio que está diseñada a partir de una síntesis biológica. Por ejemplo, la síntesis de aminoácidos por medio de aminación reductiva se parece a la biosíntesis del ácido glutámico. (p. 1162)

síntesis de péptidos en disolución (síntesis de péptidos clásica) Cualquiera de los varios métodos en los que los aminoácidos protegidos se acoplan en la disolución en la secuencia correcta para formar el péptido deseado. La mayoría de estos métodos proceden en la dirección $N \rightarrow C$. (p. 1181)

síntesis de péptidos en fase sólida Método en el que el aminoácido C-terminal se une a un soporte sólido (perlas de poliestireno) y el péptido se sintetiza en la dirección $C \rightarrow N$ por medio del acoplamiento sucesivo de aminoácidos protegidos. Cuando se completa el péptido, se separa del soporte sólido. (p. 1183)

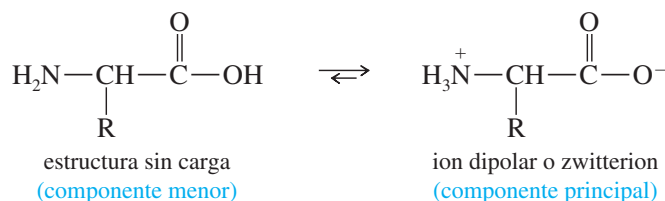
síntesis de Strecker Síntesis de α -aminoácidos por medio de la reacción de un aldehído con amoniaco y ion cianuro, seguida por la hidrólisis del α -aminonitrilo intermediario. (p. 1165)



sitio activo Región de una enzima que une el sustrato y cataliza la reacción. (p. 1190)

transaminación Transferencia de un grupo amino de una molécula a otra. La transaminación es un método común en la biosíntesis de los aminoácidos, que con frecuencia involucra el ácido glutámico como la fuente del grupo amino. (p. 1162)

zwitterion (ion dipolar) Estructura con una carga general de cero pero que tiene un sustituyente con carga positiva y un sustituyente con carga negativa. La mayoría de los aminoácidos existe en formas zwitteriónicas. (p. 1158)



Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 24

1. Nombrar de manera correcta los aminoácidos y péptidos, y dibujar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Usar dibujos en perspectiva y proyecciones de Fischer para mostrar la estereoquímica de los D- y L-aminoácidos.
3. Explicar cuáles aminoácidos son ácidos, cuáles son básicos y cuáles son neutros. Usar el punto isoeléctrico para predecir si un aminoácido dado tendrá carga positiva, carga negativa o será neutro a un pH dado.
4. Mostrar cómo podría usarse una de las siguientes síntesis para preparar un aminoácido dado:
aminación reductiva
HVZ seguida por amoniaco
síntesis de Gabriel-éster malónico
Síntesis de Strecker
5. Predecir los productos de las siguientes reacciones de aminoácidos: esterificación, acilación, reacción con ninhidrina.
6. Usar la información del análisis de los residuos terminales y la hidrólisis parcial para determinar la estructura de un péptido desconocido.
7. Mostrar cómo se usaría la síntesis de péptidos en disolución o la síntesis de péptidos en fase sólida para preparar un péptido dado. Usar los grupos protectores apropiados para evitar acoplamiento no deseados.
8. Explicar e identificar los cuatro niveles de la estructura de las proteínas (primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria). Explicar cómo la estructura de una proteína afecta sus propiedades y cómo la desnaturalización cambia la estructura.

Problemas de estudio

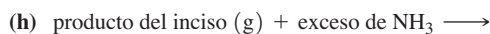
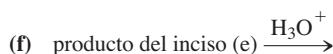
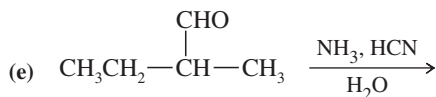
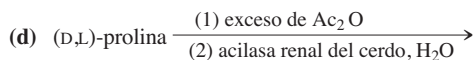
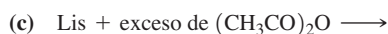
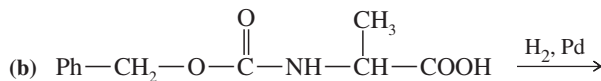
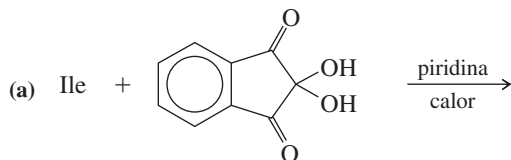
24-32 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | | |
|--------------------------|---|---------------------------|---------------------------|
| (a) α -aminoácido | (b) L-aminoácido | (c) aminoácido esencial | (d) ion dipolar |
| (e) punto isoeléctrico | (f) síntesis de Strecker | (g) electroforesis | (h) transaminación |
| (i) enlace peptídico | (j) hidrogenólisis | (k) resolución enzimática | (l) zwitterion |
| (m) péptido | (n) proteína | (o) estructura primaria | (p) estructura secundaria |
| (q) estructura terciaria | (r) estructura cuaternaria | (s) hoja plegada | (t) hélice α |
| (u) proteína conjugada | (v) desnaturalización de proteínas | (w) puente disulfuro | (x) degradación de Edman |
| (y) grupo prostético | (z) síntesis de péptidos en fase sólida | (aa) oligopéptido | (bb) proteína priónica |

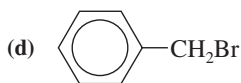
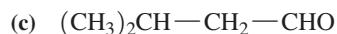
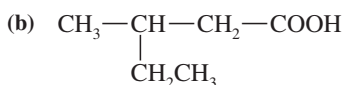
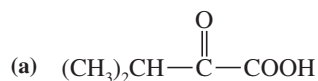
24-33 Dibuje la estructura completa del siguiente péptido.



24-34 Prediga los productos de las siguientes reacciones.



24-35 Muestre cómo sintetizaría cualquiera de los aminoácidos estándar a partir de cada materia prima. Puede usar cualquier reactivo necesario.



24-36 Muestre cómo convertiría la alanina a los siguientes derivados. Muestre la estructura del producto en cada caso.

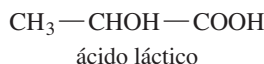
(a) éster isopropílico de la alanina

(b) *N*-benzoilalanina

(c) *N*-benciloxycarbonil alanina

(d) *tert*-butiloxycarbonil alanina

24-37 Sugiera un método para la síntesis del enantiómero D no natural de la alanina a partir del enantiómero L del ácido láctico, el cual es fácilmente disponible.



24-38 Muestre cómo usaría la síntesis de Gabriel-éster malónico para preparar histidina. ¿Qué estereoquímica esperaría en su producto sintetizado?

24-39 Muestre cómo usaría la síntesis de Strecker para preparar triptófano. ¿Qué estereoquímica esperaría en su producto sintetizado?

24-40 Escriba las estructuras completas para los siguientes péptidos. Indique si cada péptido es ácido, básico o neutro.

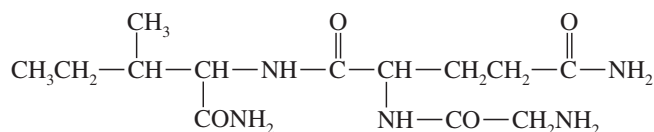
(a) metioniltreonina

(b) treonilmetionina

(c) arginilaspartilisina

(d) Glu-Cis-Gln

24-41 La siguiente estructura se dibujó de una manera no convencional.



(a) Marque el N terminal y el C terminal.

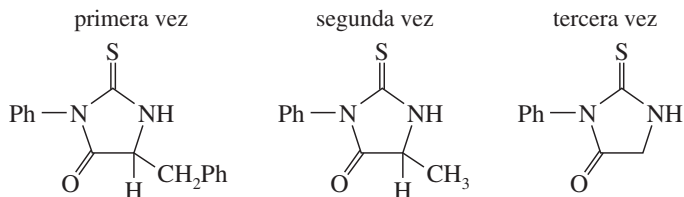
(b) Marque los enlaces peptídicos.

(c) Identifique y marque cada aminoácido presente.

(d) Dé el nombre completo y el nombre abreviado.

24-42 El *Aspartame* (Nutrasweet®) es un éster de un dipéptido de sabor dulce notable. La hidrólisis completa del aspartame forma fenilalanina, ácido aspártico y metanol. La incubación moderada con carboxipeptidasa no tiene efecto sobre el aspartame. Cuando el aspartame se trata con isotiocianato de fenilo, seguido por hidrólisis moderada, forma la feniltiohidantoína del ácido aspártico. Proponga una estructura para el aspartame.

24-43 La determinación de la masa molecular ha mostrado que un péptido desconocido es un pentapéptido y un análisis de aminoácidos muestra que contiene los siguientes residuos: una Gli, dos Ala, una Met, una Fen. Cuando el pentapéptido original se trata con carboxipeptidasa, forma alanina como el primer aminoácido libre liberado. Si el pentapéptido se trata en secuencia con isotiocianato de fenilo seguido por una hidrólisis moderada, forma los siguientes derivados:



Proponga una estructura para el pentapéptido desconocido.

24-44 Muestre los pasos y los intermediarios en la síntesis de la Leu-Ala-Fen

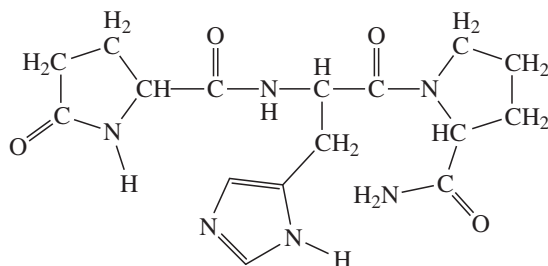
(a) por medio del proceso en disolución.

(b) por medio del proceso en fase sólida.

24-45 Usando las técnicas en disolución clásicas, muestre cómo sintetizaría la Ala-Val y después la combinaría con la Ile-Leu-Fen para formar Ile-Leu-Fen-Ala-Val.

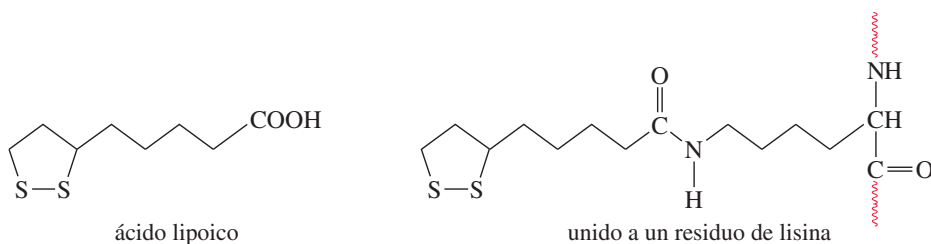
24-46 Los péptidos con frecuencia tienen grupos funcionales distintos a los grupos amino libres en el N terminal y a los grupos carboxilo en el C terminal.

- (a) Se hidroliza un tetrapéptido calentándolo con HCl 6 M y se encuentra que el hidrolizado contiene Ala, Fen, Val y Glu. Cuando se neutraliza el hidrolizado, se detecta el olor del amoníaco. Explique dónde podría haberse incorporado este amoníaco en el péptido original.
- (b) El tripéptido *factor de liberación de la hormona tirotrópica* (TRF, por sus siglas en inglés) tiene el nombre completo de piroglutamilhistidilprolinamida. La estructura se muestra a continuación. Explique los grupos funcionales en el N terminal y en el C terminal.

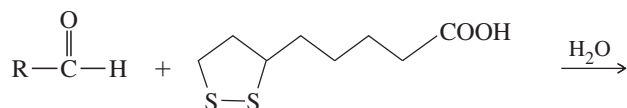


- (c) En la hidrólisis ácida, un pentapéptido desconocido forma glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. No se detecta el olor del amoníaco cuando se neutraliza el hidrolizado. La reacción con isotiocianato de fenilo seguida por una hidrólisis moderada *no* forma un derivado de la feniltiohidantoina. La incubación con carboxipeptidasa no tiene efecto. Explique estas evidencias.

24-47 El ácido lipoico se encuentra con frecuencia cerca de los sitios activos de las enzimas, por lo general unido al péptido por medio de un enlace de amida largo y flexible, con un residuo de lisina.



- (a) ¿El ácido lipoico es un agente oxidante moderado o un agente reductor moderado? Dibújelo en sus formas oxidada y reducida.
- (b) Muestre cómo podría reaccionar el ácido lipoico con dos residuos de Cis para formar un puente disulfuro.
- (c) Dé una ecuación balanceada para la oxidación o reducción hipotética, como predijo en el inciso (a), de un aldehído por el ácido lipoico.



24-48 La histidina es un residuo catalítico importante que se encuentra en los sitios activos de muchas enzimas. En muchos casos, la histidina aparece para sustraer o transferir protones de una posición a otra.

- (a) Muestre cuál átomo de nitrógeno de heterociclo de la histidina es básico y cuál no lo es.
- (b) Use formas de resonancia para mostrar por qué la forma protonada de la histidina es un catión particularmente estable.
- (c) Muestre la estructura que resulta cuando la histidina acepta un protón en el nitrógeno básico del heterociclo y después se desprotona en el otro nitrógeno heterocíclico. Explique cómo podría funcionar la histidina como un conducto para transferir protones entre sitios dentro de una enzima y su sustrato.

24-49 El metabolismo de la arginina produce urea y el aminoácido raro *ornitina*. La ornitina tiene un punto isoeléctrico cercano a 10. Proponga una estructura para la ornitina.

***24-50** El glutatión (GSH) es un tripéptido que sirve como un agente reductor moderado para la desintoxicación por peróxidos y para mantener los residuos de cisteína de la hemoglobina y otras proteínas de las células rojas en estado reducido. La hidrólisis completa del glutatión forma Gli, Glu y Cis. Cuando el glutatión se trata con la carboxipeptidasa forma glicina como el primer aminoácido libre liberado. Si el glutatión se trata con 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger, página 1178), seguido por la hidrólisis completa, forma el derivado de 2,4-dinitrofenilo del ácido glutámico. Sin embargo, cuando el glutatión se trata con el isotiocianato de fenilo, no forma una feniltiohidantoina reconocible.

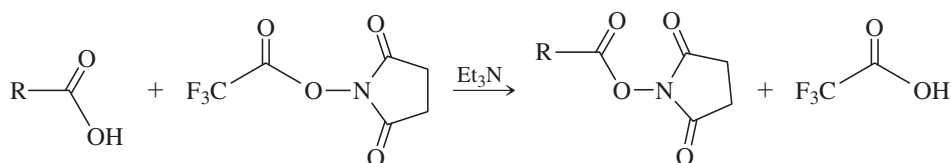
- (a) Proponga una estructura para el glutatión que sea consistente con esta información. ¿Por qué el glutatión fallaría al formar un producto normal a partir de la degradación de Edman, aun cuando forma un producto normal a partir del reactivo de Sanger seguido por la hidrólisis?
- (b) La oxidación del glutatión forma disulfuro de glutatión (GSSG). Proponga una estructura para el disulfuro de glutatión y escriba una ecuación balanceada para la reacción del glutatión con peróxido de hidrógeno.

24-51 La hidrólisis completa de un decapeptido básico desconocido forma Gli, Ala, Leu, Ile, Fen, Tir, Glu, Arg, Lis y Ser. El análisis de los residuos terminales muestra que el N terminal es Ala y el C terminal es Ile. La incubación del decapeptido con quimotripsina forma dos tripéptidos, **A** y **B**, y un tetrapéptido, **C**. El análisis de los aminoácidos muestra que el péptido **A** contiene Gli, Glu, Tir y NH_3 ; el péptido **B** contiene Ala, Fen y Lis; y el péptido **C** contiene Leu, Ile, Ser y Arg. El análisis de los residuos terminales da los siguientes resultados.

	N terminal	C terminal
A	Gln	Tir
B	Ala	Fen
C	Arg	Ile

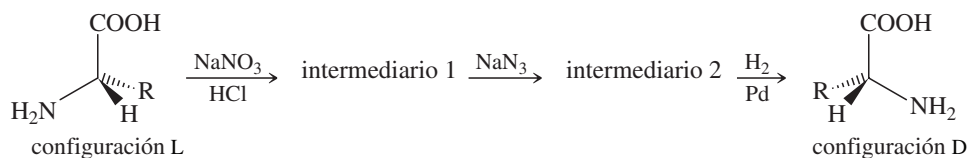
La incubación del decapeptido con tripsina forma un dipéptido **D**, un pentapéptido **E** y un tripéptido **F**. El análisis de los residuos terminales de **F** muestra que el N terminal es Ser, y el C terminal es Ile. Proponga una estructura para el decapeptido y para los fragmentos **A** a **F**.

24-52 Existen muchos métodos para la activación de un ácido carboxílico en la preparación del acoplamiento con una amina. El siguiente método convierte el ácido a un éster de N-hidroxisuccinimida (NHS).

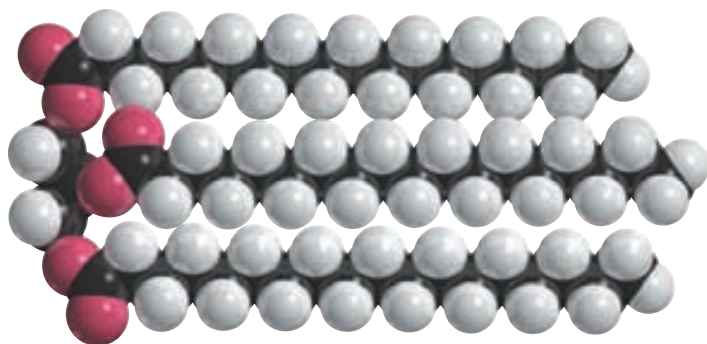


- (a) Explique por qué un éster de NHS es mucho más reactivo que un éster de alquilo sencillo.
- (b) Proponga un mecanismo para la reacción mostrada.
- (c) Proponga un mecanismo para la reacción del éster de NHS con una amina, $\text{R}-\text{NH}_2$

24-53 En ocasiones los químicos necesitan el enantiómero D no natural de un aminoácido, con frecuencia como parte de un fármaco o un insecticida. La mayoría de los L-aminoácidos se aísla a partir de proteínas, pero los D-aminoácidos rara vez se encuentran en las proteínas naturales. Los D-aminoácidos pueden sintetizarse a partir de los L-aminoácidos correspondientes. El siguiente diagrama sintético es uno de los métodos posibles.



- (a) Dibuje las estructuras de los intermediarios 1 y 2 en este diagrama.
- (b) ¿Cómo sabemos que el producto es por completo la configuración D no natural?



LÍPIDOS

25-1

Introducción

¿Qué tienen en común las siguientes acciones? Un atleta es descalificado de las olimpiadas por uso ilegal de esteroides anabólicos. Usted rocía un molde para hornear pan con aceite de canola para evitar que el pan se pegue. Su madre es operada de emergencia para eliminar una vesícula biliar llena de colesterol. Encera su brillante carro nuevo con cera de carnauba (obtenida de las hojas de la palma).* Su padre es tratado con una prostaglandina para disminuir su presión arterial. Un artista usa aguarrás para limpiar sus pinceles después de pintar los colores brillantes de otoño.

Todas estas acciones involucran el uso, el abuso o la manipulación de lípidos. Los esteroides, las prostaglandinas, las grasas, los aceites, las ceras, los terpenos, e incluso los carotenos de colores que se encuentran en las hojas que caen son lípidos. En nuestro estudio de la química orgánica por lo general clasificamos a los compuestos de acuerdo con sus grupos funcionales. Sin embargo, los lípidos se clasifican por su solubilidad: Los **lípidos** son sustancias que pueden extraerse de las células y tejidos por medio de disolventes orgánicos no polares.

Los lípidos incluyen muchos tipos de compuestos que contienen una amplia variedad de grupos funcionales. Usted puede preparar con facilidad una disolución de lípidos moliendo un filete T-bone en una licuadora y después extrayendo el puré con cloroformo o éter dietílico. La disolución de lípidos resultante contendría una gran variedad de compuestos, muchos de ellos con estructuras complejas. Para facilitar el estudio de los lípidos, los químicos han dividido esta gran familia en dos clases principales: lípidos complejos y lípidos sencillos.

Los **lípidos complejos** son aquellos que se hidrolizan con facilidad en constituyentes más sencillos. La mayoría de los lípidos complejos son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga llamados *ácidos grasos*. Los dos grupos principales de los ésteres de los ácidos grasos son las *ceras* y los *glicéridos*. Las ceras son ésteres de alcoholes de cadena larga y los glicéridos son ésteres del glicerol.

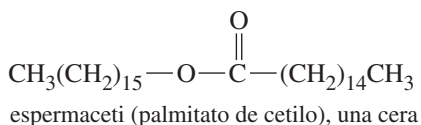
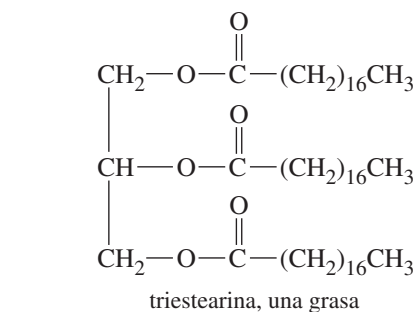
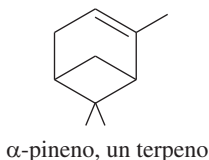
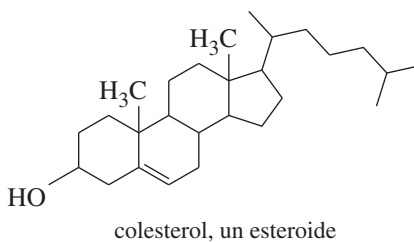
Los **lípidos sencillos** son aquellos que no se hidrolizan con facilidad con un ácido o una base acuosa. Este término con frecuencia parece inapropiado, debido a que muchos lípidos llamados “sencillos” son moléculas bastante complejas. Consideraremos tres grupos importantes de lípidos sencillos: los esteroides, las prostaglandinas y los terpenos. La figura 25-1 muestra algunos ejemplos de lípidos complejos y sencillos.

25-2

Ceras

Las **ceras** son ésteres de ácidos grasos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Existen muchas en la naturaleza y sirven para varios propósitos en las plantas y animales. El *espermaceti* (figura 25-1), que se encuentra en la cabeza de los espermatozoides de la ballena, probablemente ayuda a regular la flotabilidad del animal para evitar que se hunda. También sirve para amplificar los sonidos a frecuencias altas para localizar a las presas. La *cera de abeja* es una mezcla de ceras, hidrocarburos y alcoholes que usan las abejas para formar sus panales. La *cera de carnauba* es una mezcla de ceras con masas moleculares muy altas. La planta de carnauba segrega este material ceroso para cubrir sus hojas para prevenir la pérdida excesiva de agua por medio de la evaporación. Las ceras también se encuentran en los recubrimientos protectores

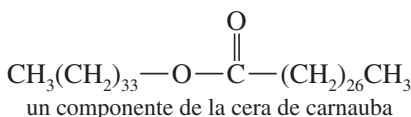
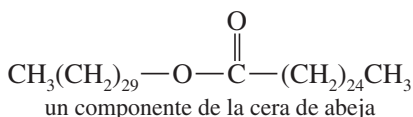
* Nota del revisor técnico.

Ejemplos de lípidos complejos*Ejemplos de lípidos sencillos***FIGURA 25-1**

Ejemplos de lípidos. Los lípidos complejos contienen grupos funcionales éster que pueden hidrolizarse a ácidos y alcoholes. Los lípidos sencillos no se hidrolizan con facilidad.



de los exoesqueletos de los insectos, en el pelaje de los mamíferos y en las plumas de las aves. En contraste con estas ceras, la “cera de parafina” que se usa para sellar conservas no es una cera verdadera; es una mezcla de alcanos con masas moleculares altas.



Por muchos años se usaron ceras naturales en la fabricación de cosméticos, adhesivos, barnices y materiales a prueba de agua. En la actualidad los materiales sintéticos han reemplazado a las ceras naturales en la mayoría de estas aplicaciones.

Las hojas de las plantas con frecuencia contienen un recubrimiento ceroso para prevenir la pérdida excesiva de agua.

Los **glicéridos** simplemente son ésteres de ácidos grasos del triol *glicerol*. Los glicéridos más comunes son los **triglicéridos (triacilgliceroles)**, en los que los tres grupos $-\text{OH}$ del glicerol han sido esterificados por los ácidos grasos. Por ejemplo, la triestearina (figura 25-1) es un componente de la grasa de la carne de res en la que los tres grupos $-\text{OH}$ del glicerol son esterificados por el ácido esteárico, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$.

Es común llamar a los triglicéridos **grasas** si son sólidos a temperatura ambiente y aceites si son líquidos a temperatura ambiente. La mayoría de los triglicéridos derivados de los mamíferos son grasas, como la grasa de la carne de res o la manteca de cerdo. Aunque estas grasas son sólidas a temperatura ambiente, la temperatura tibia del cuerpo en los seres vivos la mantiene un poco fluida, permitiendo que se pueda mover. En las plantas y los animales con sangre fría los triglicéridos son aceites, como el aceite de maíz, el aceite de cacahuete o el aceite de pescado. Un pescado requiere aceites líquidos en vez de grasas sólidas debido a que tendría dificultades al moverse si sus triglicéridos se solidificaran cuando nadara en una corriente fría.

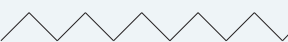
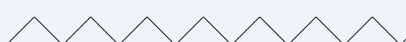
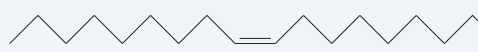
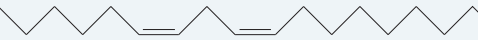
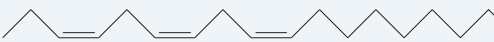
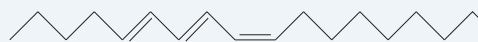
Por lo general, en las plantas y animales las grasas y los aceites se usan para almacenar energía por periodos largos. La grasa es una fuente de energía a largo plazo más eficiente que los carbohidratos, debido a que el metabolismo de un gramo de grasa libera más del doble de la energía que un gramo de azúcar o almidón. Un varón adulto de 70 kg promedio almacena alrededor de 4000 kJ (alrededor de 1000 kcal) de energía fácilmente disponible como glucógeno (0.2 kg) y alrededor de 600,000 kJ (alrededor de 140,000 kcal) de energía a largo plazo como grasa (15 kg); ¡lo suficiente para abastecer sus necesidades metabólicas en reposo por casi tres meses!

Los **ácidos grasos** de los triglicéridos comunes son ácidos carboxílicos no ramificados de cadena larga con alrededor de 12 a 20 átomos de carbono. La mayoría de los ácidos grasos contienen números pares de átomos de carbono debido a que son derivados de unidades de ácido acético, el cual tiene dos carbonos. Algunos de los ácidos grasos comunes tienen cadenas de carbono saturadas, mientras que otras tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono. La tabla 25-1 muestra las estructuras de algunos ácidos grasos comunes derivados a partir de grasas y aceites.

25-3**Triglicéridos**

TABLA 25-1

Estructuras y puntos de fusión de algunos ácidos grasos comunes

Nombre	Carbonos	Estructura	Punto de fusión (°C)
Ácidos saturados			
ácido láurico	12		44
ácido mirístico	14		59
ácido palmítico	16		64
ácido esteárico	18		70
ácido araquídico	20		76
Ácidos insaturados			
ácido oleico	18		4
ácido linoleico	18		-5
ácido linolénico	18		-11
ácido eleosteárico	18		49
ácido araquidónico	20		-49

PROBLEMA 25-1

La trimiristina, una grasa sólida presente en la nuez moscada, se hidroliza para formar un equivalente de glicerol y tres equivalentes de ácido mirístico. Dé la estructura de la trimiristina.

La tabla 25-1 muestra que los ácidos grasos saturados tienen puntos de fusión que aumentan de manera gradual con sus masas moleculares. Sin embargo, la presencia de un enlace doble *cis* disminuye el punto de fusión. Observe que el ácido graso con 18 carbonos (ácido esteárico) tiene un punto de fusión de 70 °C, mientras que ácido con 18 carbonos y un enlace doble *cis* (ácido oleico) tiene un punto de fusión de 4 °C. Esta disminución en el punto de fusión resulta de un pliegue en el ácido insaturado en la posición del enlace doble (figura 25-2). Las moléculas plegadas no se pueden empacar de manera tan compacta en un sólido como las cadenas uniformes en forma de zigzag de un ácido saturado.

Un segundo enlace doble disminuye más el punto de fusión (ácido linoleico, pf -5 °C), y un tercer enlace doble lo disminuye aun más (ácido linolénico, pf -11 °C). Los enlaces dobles *trans* en el ácido eleosteárico (pf 49 °C) tiene un menor efecto sobre el punto de fusión que los enlaces dobles *cis* del ácido linolénico. La geometría de un enlace doble *trans* es similar a la conformación en zigzag de un ácido saturado, por lo que no pliega la cadena tanto como un enlace doble *cis*.

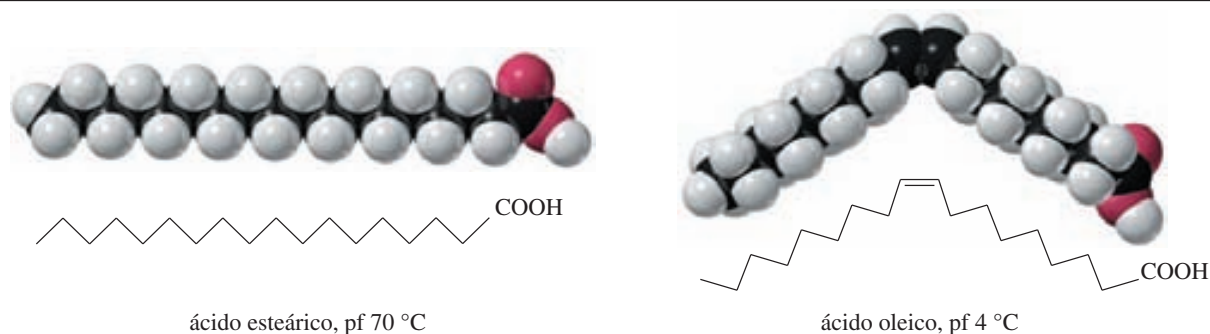
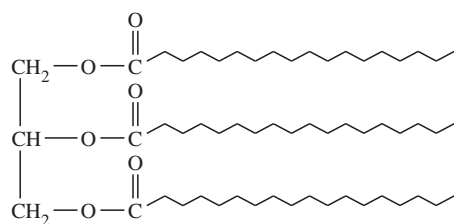
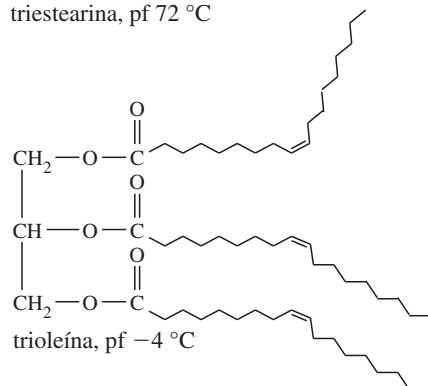


FIGURA 25-2

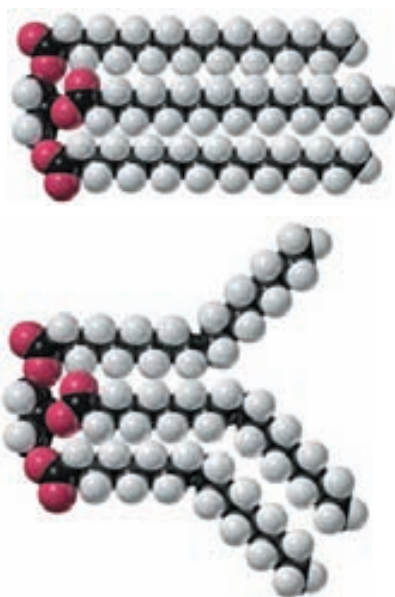
Comparación del ácido esteárico y el ácido oleico. El enlace doble *cis* en el ácido oleico disminuye el punto de fusión por 66 °C.



tristearina, pf 72 °C



trioleína, pf -4 °C



■ FIGURA 25-3

Los triglicéridos insaturados tienen puntos de fusión menores debido a que sus ácidos grasos insaturados no se empaquetan tan bien en una red cristalina de un sólido.

Los puntos de fusión de las grasas y los aceites también dependen del grado de insaturación (en especial los enlaces dobles *cis*) en sus ácidos grasos. Un triglicérido derivado de ácidos grasos saturados tiene un punto de fusión más alto debido a que se empaqueta con mayor facilidad en una red cristalina sólida que un triglicérido derivado de ácidos grasos insaturados plegados. La figura 25-3 muestra las conformaciones comunes de los triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados e insaturados. La tristearina (pf 72 °C) es una **grasa saturada** que se empaqueta bien en una red cristalina sólida. La trioleína (pf -4 °C) tiene el mismo número de átomos de carbono que la tristearina, pero la trioleína tiene tres enlaces dobles *cis*, cuyas conformaciones plegadas evitan el empaquetamiento óptimo en el sólido.

La mayor parte de los triglicéridos saturados son **grasas** debido a que son sólidos a temperatura ambiente. La mayoría de los triglicéridos con varias insaturaciones son **aceites** debido a que son líquidos a temperatura ambiente. El término **poliinsaturado** tan sólo significa que hay varios enlaces dobles en los ácidos grasos del triglicérido.

La mayoría de las grasas y aceites en estado natural son mezclas de triglicéridos que contienen una gran variedad de ácidos grasos saturados e insaturados. Incluso los triglicéridos individuales con frecuencia son mezclas que contienen dos o tres ácidos grasos diferentes. En general, los aceites de las plantas y de animales de sangre fría contienen más insaturaciones que las grasas de los animales de sangre caliente. La tabla 25-2 proporciona la composición aproximada de los ácidos grasos obtenida a partir de la hidrólisis de algunas grasas y aceites comunes.

TABLA 25-2

Composición de ácidos grasos de algunas grasas y aceites, porcentaje en masa

Fuente	Ácidos grasos saturados			Ácidos grasos insaturados			
	Laúrico	Mirístico	Palmítico	Esteárico	Oleico	Linoleico	Linolénico
grasa de la carne de res	0	6	27	14	49	2	0
manteca de cerdo	0	1	24	9	47	10	0
grasa humana	1	3	27	8	48	10	0
aceite de arenque	0	5	14	3	0	0	30 ^a
aceite de maíz	0	1	10	3	50	34	0
aceite de oliva	0	0.1	7	2	84	5	2
aceite de soya	0.2	0.1	10	2	29	51	7
aceite de canola	0	0	2	7	54	30	7
aceite de linaza	0	0.2	7	1	20	20	52

^a Contiene grandes cantidades de ácidos grasos incluso con una alta insaturación.

25-3A Hidrogenación de triglicéridos: grasas *trans*

Por muchos años, la *manteca de cerdo* (un sólido blanco y blando obtenido transformando la grasa del cerdo) era de uso común para cocinar y hornear. Aunque el aceite vegetal podía producirse de manera más económica y en cantidades mayores, los consumidores se mostraban reacios al uso de los aceites vegetales debido a que estaban acostumbrados a la manteca de cerdo blanca y cremosa. Después los aceites vegetales se trataron con hidrógeno gaseoso y un catalizador de níquel, reduciendo parte de los enlaces dobles para producir una *materia grasa vegetal* blanca y cremosa que se parece a la manteca de cerdo. Este “aceite vegetal parcialmente hidrogenado” reemplazó en gran medida a la manteca de cerdo para cocinar y hornear. La *margarina* es un material similar con butiraldehído adicionado para obtener un sabor parecido al de la manteca.

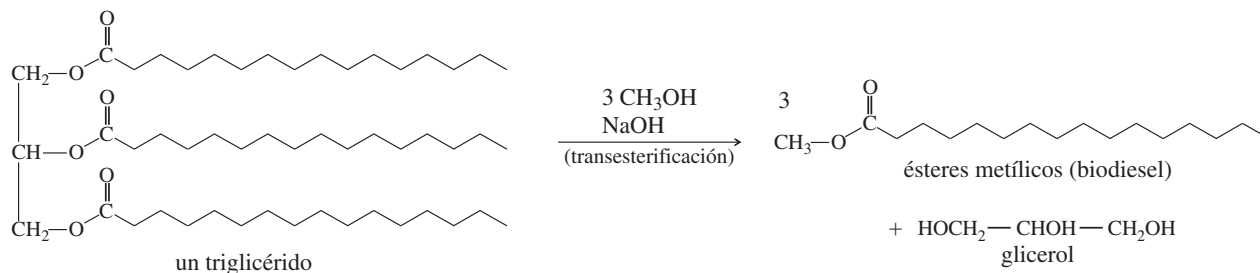
Más recientemente, los consumidores han aprendido que los aceites vegetales poliinsaturados pueden ser más sanos, dando lugar a que muchos cambien a los aceites vegetales naturales. Los consumidores también están preocupados por la presencia de ácidos grasos *trans* no naturales en los “aceites vegetales parcialmente hidrogenados”. Durante el proceso de hidrogenación, el catalizador disminuye la energía de activación de los procesos directo (hidrogenación) e inverso (deshidrogenación). Los enlaces dobles *cis* en los aceites vegetales en estado natural se pueden hidrogenar y los productos se pueden deshidrogenar. Los enlaces dobles terminan en posiciones aleatorias, con su estereoquímica *cis* o *trans*. En general, el producto cremoso y blanco tiene menos enlaces dobles, pero algunos de los enlaces dobles restantes pueden estar en posiciones o configuraciones estereoquímicas que no se encuentran en forma natural. En la actualidad, la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) requiere que se proporcione una lista de las cantidades de **grasas *trans*** (grasas que contienen ácidos grasos *trans*) en las etiquetas de los alimentos.

PROBLEMA 25-2

Dé una ecuación para la hidrogenación completa de la trilinoleína usando un exceso de hidrógeno. Nombre el producto y prediga los puntos de fusión aproximados para la materia prima y el producto.

25-3B Transesterificación de grasas y aceites a biodiesel

La mayoría de los motores de diesel pueden funcionar con aceite de cocina una vez que están calientes, pero el aceite de cocina no es lo suficientemente volátil para encender un motor de diesel frío. Una transesterificación catalizada por una base, usando metanol como el alcohol y NaOH como el catalizador, convierte las grasas y aceites a los ésteres metílicos de los tres ácidos grasos individuales. Con masas moleculares de alrededor de un tercio de la del triglicérido original, estos ésteres metílicos son más volátiles y funcionan bien en motores de diesel. A la mezcla de ésteres metílicos de ácidos grasos se le llama **biodiesel**.



En potencia, el biodiesel ofrece ventajas ambientales sobre el combustible de diesel convencional. Lo más importante es que convierte el desperdicio de aceite de cocina en un producto útil, reduciendo la cantidad de desperdicio que va a los vertederos y reemplaza parte del petróleo que se debe quemar. Además, el biodiesel proviene de la biomasa que se ha sintetizado recientemente a partir del dióxido de carbono atmosférico, por lo que el ciclo de su producción y su uso podrían no incrementar la generación de dióxido de carbono a la atmósfera como lo hace la combustión de los combustibles de diesel provenientes del petróleo.

Varios países han promulgado leyes que ordenan el uso de biodiesel en los combustibles mezclados con diesel, esperando disminuir el incremento en el dióxido de carbono atmosférico, lo que se cree contribuye al calentamiento global. Pero los problemas complejos rara vez tienen soluciones tan sencillas. El suministro de desperdicio de grasas y aceites no es suficiente para producir el biodiesel requerido por estas leyes. La conversión de nuevas grasas y aceites de grado alimenticio a biodiesel no es económicamente factible debido a que los aceites de grado alimenticio se venden por varias veces el precio del combustible de diesel. Los distribuidores de combustibles han recurrido al mercado mundial de los aceites vegetales, fomentando que se despejen las selvas en los países tropicales para producir aceite de palma y aceite de soya para llevar a cabo la transesterificación a biodiesel.

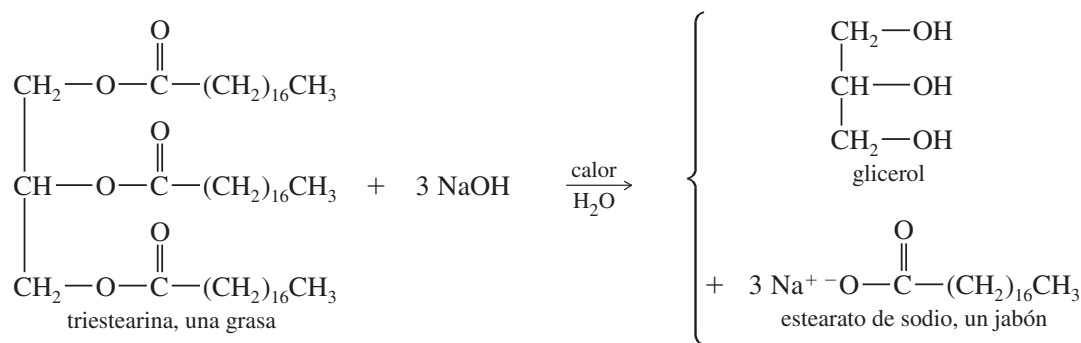
PROBLEMA 25-3

Dé una ecuación para la transesterificación completa de la trioleína usando un exceso de metanol como el alcohol, e hidróxido de sodio como el catalizador.

La **saponificación** es la hidrólisis promovida por una base de los enlaces de éster en las grasas y aceites (revise la sección 21-7B). Uno de los productos es el jabón y la palabra *saponificación* se deriva del latín *saponis*, que significa “jabón”. La saponificación se descubrió antes de 500 A.C., cuando la gente se dio cuenta que se obtenía un material cuajado al calentar la grasa animal con cenizas de madera. Las sustancias alcalinas en las cenizas promueven la hidrólisis de los enlaces de éster de la grasa. En la actualidad el jabón se prepara hirviendo grasa animal o aceite vegetal con una disolución de hidróxido de sodio. La siguiente reacción muestra la formación de jabón a partir de la triestearina, un compuesto que se encuentra en la grasa de la carne de res.

25-4

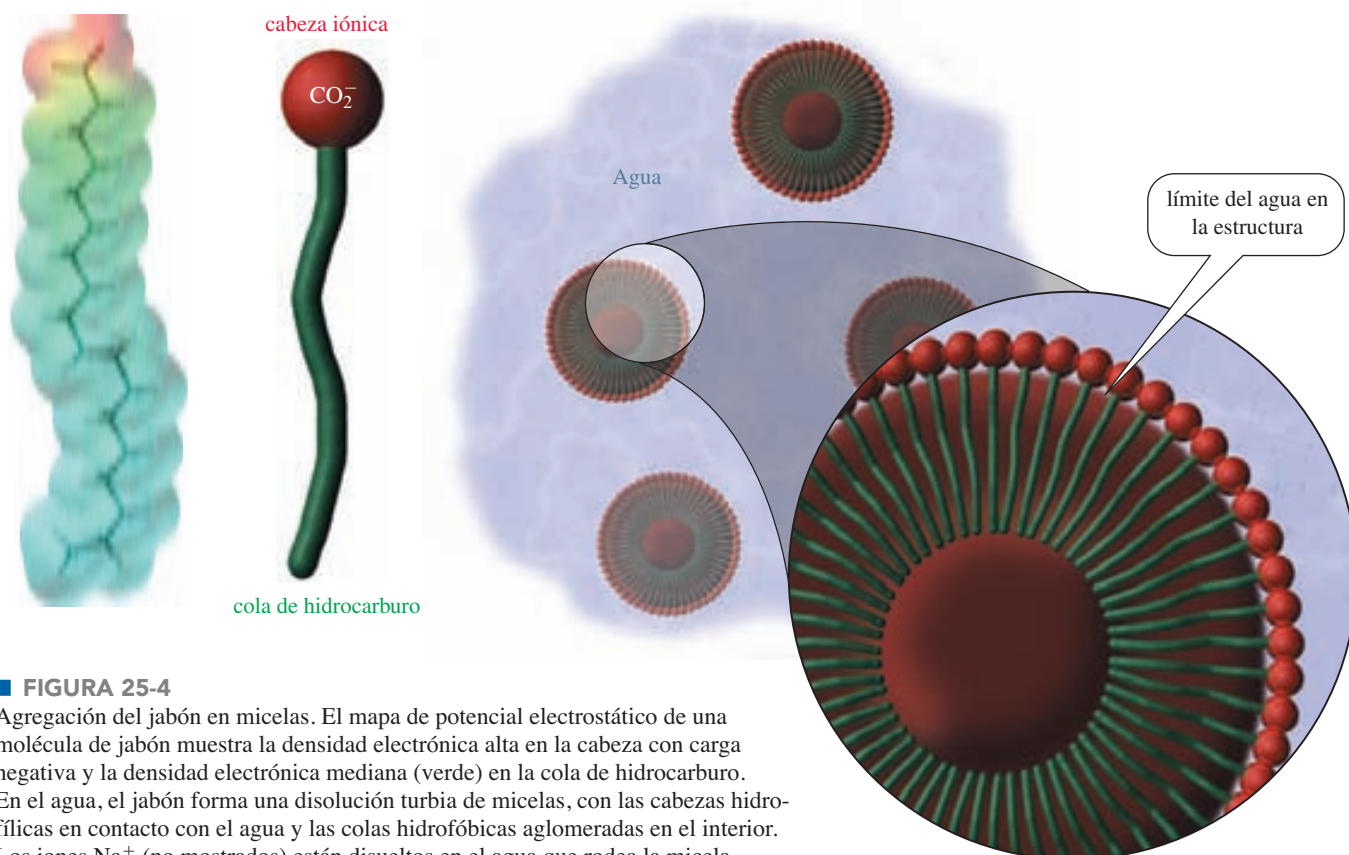
Saponificación de grasas y aceites: jabones y detergentes



Químicamente, un **jabón** es la sal de sodio o de potasio de un ácido graso. El grupo carboxilo con carga negativa es **hidrofílico** (“atraído al agua”) y la cadena de hidrocarburo larga es **hidrofóbica** (“repelida por el agua”) y **lipofílica** (“atraída por los aceites”). En la figura 25-4 se muestra el mapa de potencial electrostático del ion estearato. Observe la densidad electrónica alta (rojo) alrededor del extremo del grupo carboxilato de la molécula con carga negativa. Los átomos de oxígeno del grupo carboxilato comparten la carga negativa y participan en la formación de enlaces por puente de hidrógeno fuertes con las moléculas de agua. El resto de la molécula (verde) es una cadena de hidrocarburo que no puede participar en la formación de enlaces por puente de hidrógeno con el agua.

En el agua, el jabón forma una disolución turbia de **micelas**: aglomerados de alrededor de 100 a 200 moléculas de jabón con sus “cabezas” polares (los grupos carboxilato) en la superficie del aglomerado y sus “colas” hidrofóbicas (las cadenas de hidrocarburo) confinadas adentro. La micela (figura 25-4) es una partícula energéticamente estable debido a que los grupos hidrofílicos forman enlaces por puente de hidrógeno con el agua que la rodea, mientras que los grupos hidrofóbicos están protegidos dentro del interior de la micela, interactuando con otros grupos hidrofóbicos.

Los jabones son agentes de limpieza útiles debido a las diferentes afinidades de los dos extremos de una molécula de jabón. La suciedad grasienta no se elimina fácilmente con agua



■ **FIGURA 25-4**
Agregación del jabón en micelas. El mapa de potencial electrostático de una molécula de jabón muestra la densidad electrónica alta en la cabeza con carga negativa y la densidad electrónica mediana (verde) en la cola de hidrocarburo. En el agua, el jabón forma una disolución turbia de micelas, con las cabezas hidrofílicas en contacto con el agua y las colas hidrofóbicas aglomeradas en el interior. Los iones Na^+ (no mostrados) están disueltos en el agua que rodea la micela.

pura debido a que la grasa es hidrofóbica e insoluble en agua. La cadena de hidrocarburo larga de una molécula de jabón se disuelve en la grasa, con la cabeza hidrofílica en la superficie de la gota pequeña de grasa. Una vez que la superficie de la gota pequeña de grasa está cubierta por varias moléculas de jabón, se puede formar una micela alrededor de ésta con la gota de grasa como su centro. Esta gota pequeña de grasa se suspende con facilidad en el agua debido a que está cubierta por los grupos carboxilato hidrofílicos del jabón (figura 25-5). A la mezcla resultante de dos fases insolubles (grasa y agua), con una fase dispersa a lo largo de la otra en gotas pequeñas, se le llama **emulsión**. Decimos que la grasa ha sido **emulsionada** por la disolución jabonosa. Cuando el agua del lavado se enjuaga, la grasa se va con ella.

La utilidad de los jabones está limitada por su tendencia a precipitarse de la disolución en el agua dura. El **agua dura** es agua que es ácida o que contiene iones calcio, magnesio o hierro. En el agua ácida (como la “lluvia ácida” de preocupación ambiental), las moléculas de jabón se protonan a los ácidos grasos libres. Sin el grupo carboxilato ionizado, el ácido graso flota a la parte superior como un precipitado grasiento de “residuo ácido de jabón”.

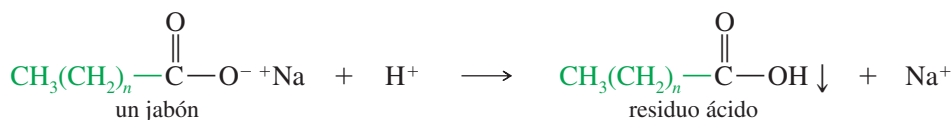
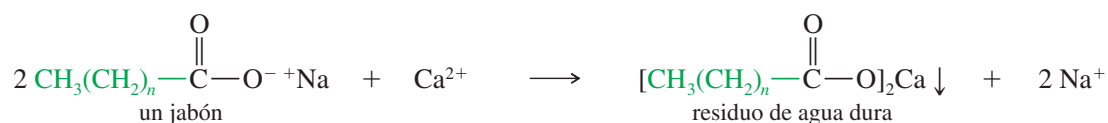


FIGURA 25-5
Emulsificación de la grasa. En una disolución jabonosa, la grasa se emulsifica formando micelas recubiertas por los grupos carboxilato hidrofílicos del jabón.

Muchas áreas tienen agua para uso doméstico que contiene iones de calcio, magnesio y hierro. Aunque estas aguas ricas en minerales pueden ser sanas para beberse, los iones reaccionan con los jabones para formar sales insolubles llamadas *residuos de agua dura*. La siguiente ecuación muestra la reacción de un jabón con calcio, común en áreas donde el agua se pone en contacto con rocas de piedra caliza.



PROBLEMA 25-4

Dé ecuaciones para mostrar las reacciones del estearato de sodio con

- (a) Ca^{2+} (b) Mg^{2+} (c) Fe^{3+}

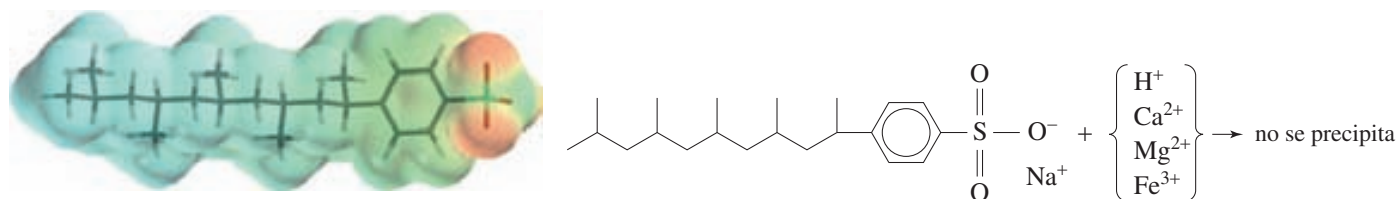
PROBLEMA 25-5

Varios jabones comerciales para lavar ropa contienen agentes suavizantes del agua, por lo general carbonato de sodio (Na_2CO_3) o fosfato de sodio (Na_3PO_4 o Na_2HPO_4). Explique cómo estos agentes suavizantes del agua permiten que los jabones se usen en agua dura en virtud de su(s)

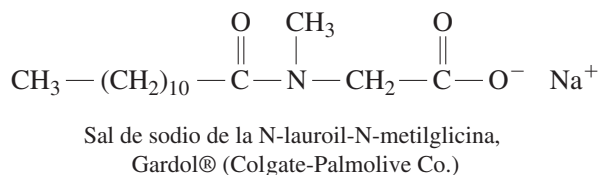
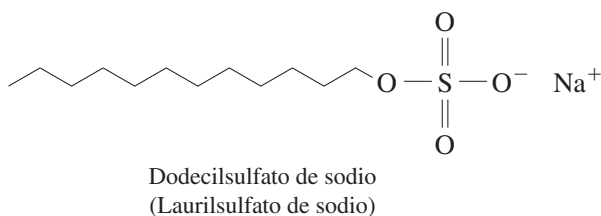
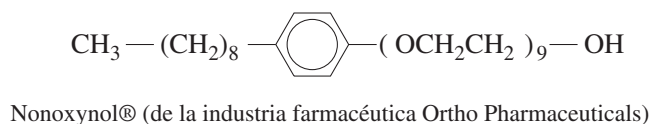
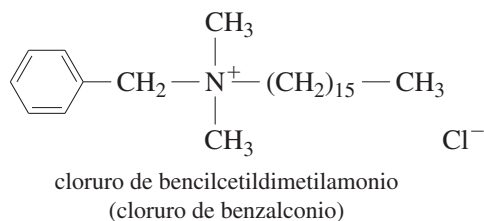
- (a) pH bajo (b) sales de Ca^{2+} , Mg^{2+} y Fe^{3+} disueltas

Los jabones se precipitan en el agua dura debido a las propiedades químicas del grupo ácido carboxílico. Los **detergentes sintéticos** evitan la precipitación usando otros grupos funcionales en lugar de sales de ácido carboxílico. Las sales de sodio de los ácidos sulfónicos son la clase de detergentes sintéticos más usada. Los ácidos sulfónicos son más ácidos que los ácidos carboxílicos, por lo que sus sales no se protonan, incluso en agua de lavado demasiado ácida. Las sales de calcio, magnesio y hierro de los ácidos sulfónicos son solubles en agua, por lo que las sales de sulfonato pueden usarse en agua dura sin formar un residuo jabonoso. La figura 25-6 muestra

Un detergente de alquilbencensulfonato



Ejemplos de otros tipos de detergentes



■ FIGURA 25-6

Los detergentes sintéticos pueden tener grupos funcionales hidrofílicos aniónicos, catiónicos o no iónicos. De estos detergentes, sólo el Gardol® es una sal de carboxilato y forma un precipitado en agua dura.

la estructura y el mapa de potencial electrostático de un detergente de sulfonato, con regiones rojas (ricas en densidad electrónica) alrededor del grupo sulfonato hidrofílico.

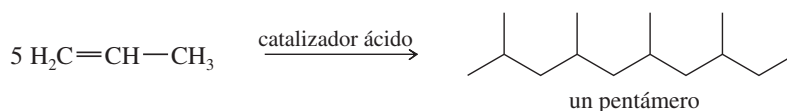
Al igual que los jabones, los detergentes sintéticos combinan regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en la misma molécula. Las regiones hidrofóbicas por lo general son grupos alquilo o anillos aromáticos. Las regiones hidrofílicas pueden contener grupos aniónicos, grupos catiónicos o grupos no iónicos que contengan varios átomos de oxígeno u otros átomos que forman enlaces por puente de hidrógeno. La figura 25-6 muestra ejemplos de detergentes aniónicos, catiónicos y no iónicos.

PROBLEMA 25-6

Indique las regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en las estructuras del cloruro de benzalconio, Nonoxynol® y Gardol® (figura 25-6).

PROBLEMA 25-7

La síntesis del detergente de alquilbencensulfonato mostrado en la figura 25-6 comienza con la polimerización parcial del propileno para formar un pentámero.

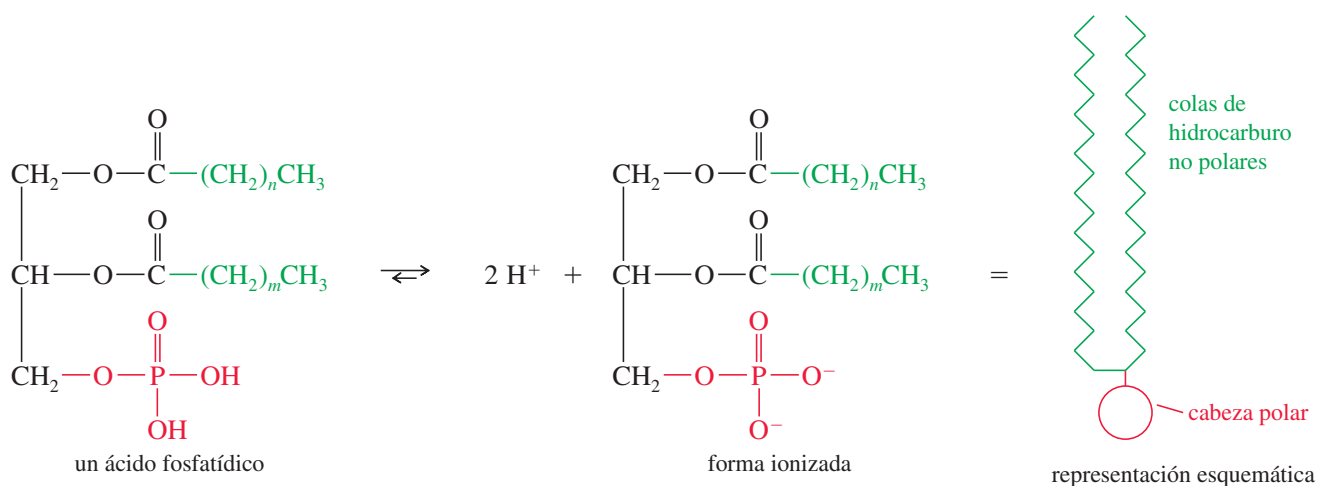


Muestre cómo las reacciones de sustitución aromática pueden convertir este pentámero en el detergente sintético final.

25-5

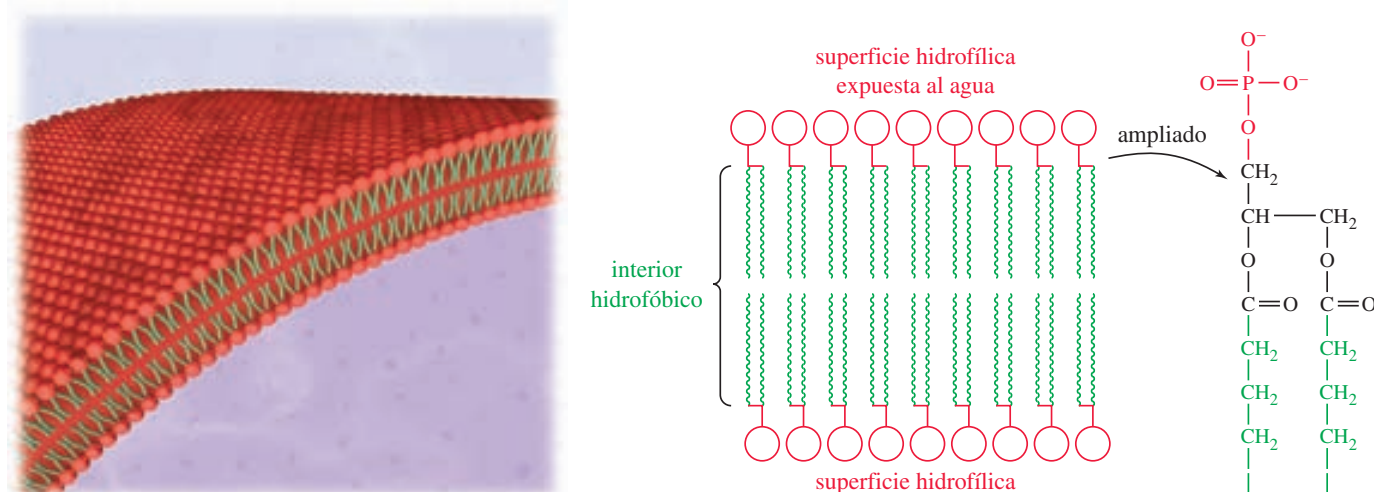
Fosfolípidos

Los **fosfolípidos** son lípidos que contienen grupos derivados del ácido fosfórico. La mayoría de los fosfolípidos comunes son **fosfoglicéridos**, los cuales están estrechamente relacionados con las grasas y los aceites comunes. Un fosfoglicérido por lo general tiene un grupo ácido fosfórico en lugar de uno de los ácidos grasos de un triglicérido. La clase más sencilla de fosfoglicéridos son los **ácidos fosfatídicos**, los cuales consisten en glicerol esterificado mediante dos ácidos grasos y un grupo ácido fosfórico. Aunque con frecuencia se dibujan en su forma ácida, un ácido fosfatídico en realidad se desprotona en un pH neutro.



PROBLEMA 25-8

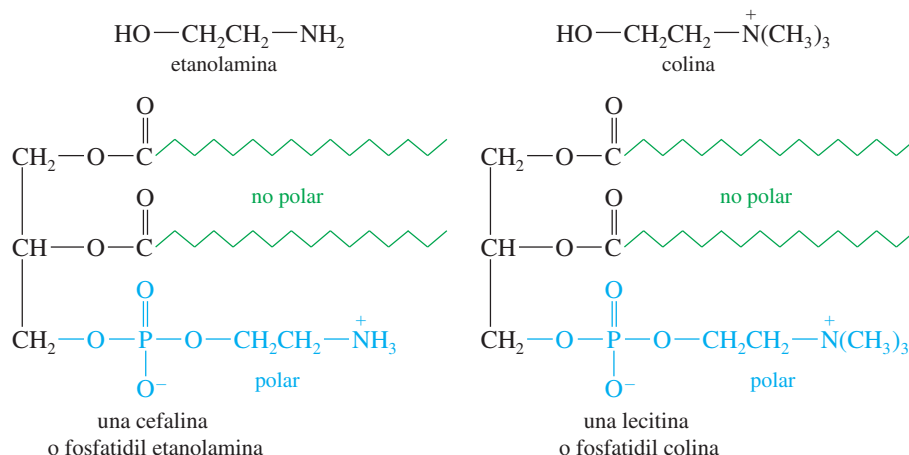
Muestre por qué un ácido fosfatídico es quiral, aun cuando ninguno de sus ácidos grasos lo sea. ¿Dónde está el átomo de carbono asimétrico?



■ FIGURA 25-7

Estructura de una membrana de bicapa lipídica. Los fosfoglicéridos pueden agregarse en bicapa en una membrana con sus cabezas polares expuestas a la disolución acuosa y las colas de hidrocarburo protegidas en el interior. Esta bicapa lipídica es una parte importante de la membrana celular.

Muchos fosfolípidos contienen un alcohol adicional esterificado al grupo ácido fosfórico. Las cefalinas son ésteres de etanolamina y las lecitinas son ésteres de colina. Las **cefalinas** y las **lecitinas** se encuentran mucho en las plantas y los tejidos animales.



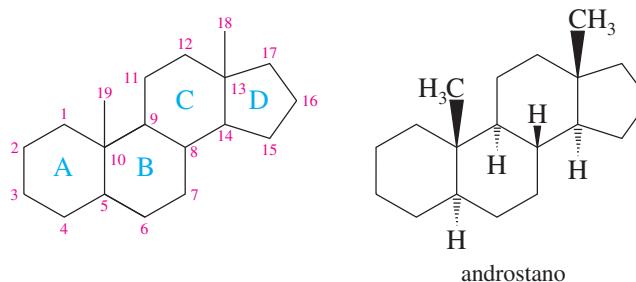
La dipalmitoil fosfatidil colina es un componente del surfactante pulmonar humano, el cual recubre las superficies internas de las membranas pulmonares y previene que se peguen entre sí y colapsen. Los infantes prematuros con frecuencia producen poco o ningún surfactante pulmonar, lo cual ocasiona dificultades severas para respirar.

Al igual que los ácidos fosfatídicos, las lecitinas y las cefalinas contienen una “cabeza” polar y dos “colas” de hidrocarburo no polar largas. Esta estructura parecida a la de un jabón le da a los fosfolípidos algunas propiedades interesantes. Como los jabones, forman micelas y otras agregaciones con sus cabezas polares en el exterior y sus colas no polares protegidas en el interior.

Otra forma estable de agregación es una bicapa lipídica, la cual forma las membranas celulares animales (figura 25-7). En una bicapa lipídica, las cabezas hidrofílicas recubren las dos superficies de una membrana y las colas hidrofóbicas están protegidas en el interior. Las membranas celulares contienen fosfoglicéridos orientados en una bicapa lipídica, que forma una barrera que restringe el flujo del agua y las sustancias disueltas.

25-6 Esteroides

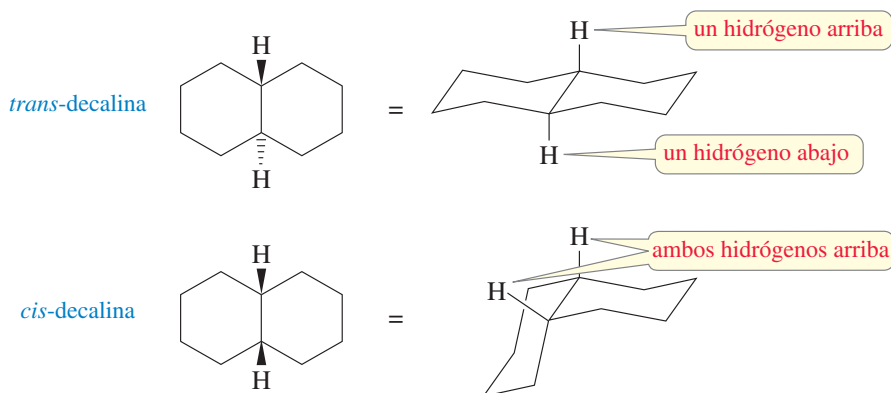
Los esteroides son moléculas policíclicas complicadas que se encuentran en todas las plantas y animales. Se clasifican como *lípidos sencillos* debido a que no presentan hidrólisis como lo hacen las grasas, los aceites y las ceras. Los esteroides abarcan una amplia variedad de compuestos, incluyendo las hormonas, los emulsionantes y los componentes de las membranas. Los **esteroides** son compuestos cuyas estructuras se basan en el sistema de anillo del androstano tetracíclico, mostrado aquí. Los cuatro anillos se designan como A, B, C y D, comenzando con el anillo en la izquierda inferior, y los átomos de carbono se numeran comenzando con el anillo A y terminando con los dos grupos metilo “angulares” (axiales).



Hemos visto (sección 3-16B) que los sistemas de anillos fusionados como el del androstano pueden tener estereoquímica *trans* o *cis* en cada unión de anillos. Un ejemplo sencillo es la isomería geométrica de la *trans*- y *cis*-decalina mostrada en la figura 25-8. Si hace los modelos de estos isómeros, descubrirá que el isómero *trans* es bastante rígido y plano (aparte del plegamiento de los anillos). En contraste, el isómero *cis* es relativamente flexible, con los dos anillos situados a un ángulo agudo entre sí.

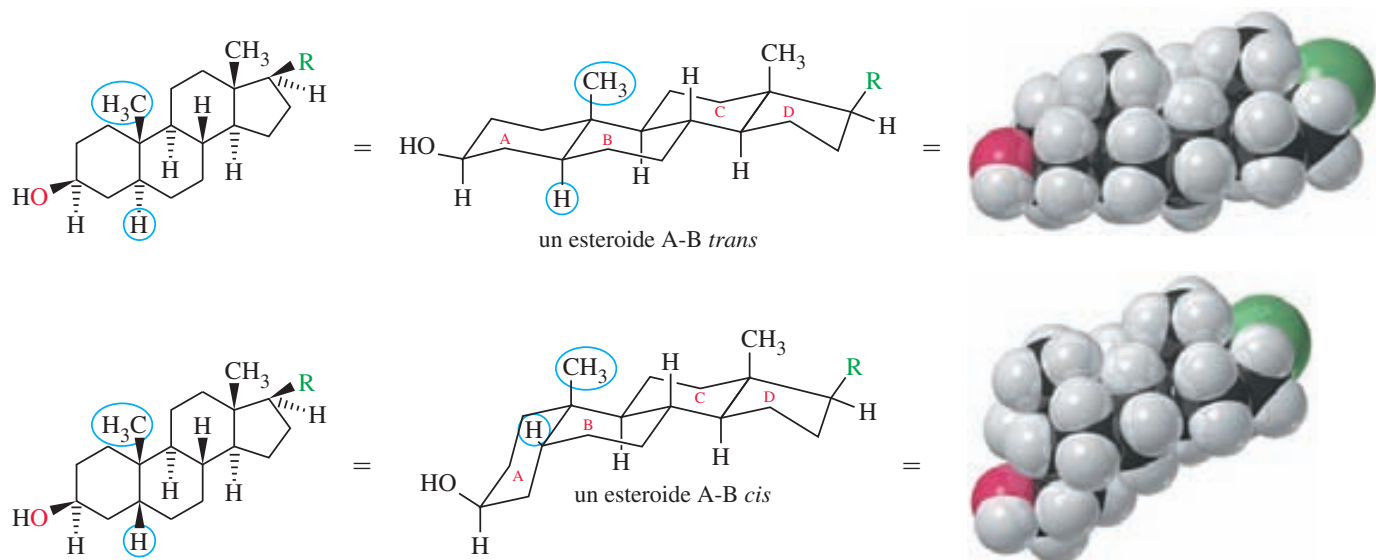
En la estructura del androstano mostrada arriba, cada una de las tres uniones de los anillos es *trans*. La mayoría de los esteroides tienen esta estructura toda *trans*, la cual da como resultado una molécula rígida casi plana con los dos grupos metilos axiales perpendiculares al plano. En algunos esteroides, la unión entre los anillos A y B es *cis*, lo que requiere que el anillo A se pliegue debajo del resto del sistema de anillo. La figura 25-9 muestra el sistema de anillo del androstano con las uniones de anillos A-B *trans* y *cis*. En los esteroides naturales las uniones de anillos B-C y C-D casi siempre son *trans*.

La mayoría de los esteroides tienen un grupo funcional oxígeno ($=O$ u $-OH$) en el C3 y algún tipo de cadena lateral u otro grupo funcional en el C17. Muchos también tienen un enlace doble del C5 a C4 o C6. Las estructuras de la androsterona y del colesterol sirven como ejemplos. La androsterona, una hormona sexual masculina, se basa en el sistema de anillo del androstano sencillo. El colesterol es un intermediario biológico común y se cree que es el precursor biosintético para otros esteroides. Tiene una cadena lateral en el C17 y un enlace doble entre el C5 y el C6.

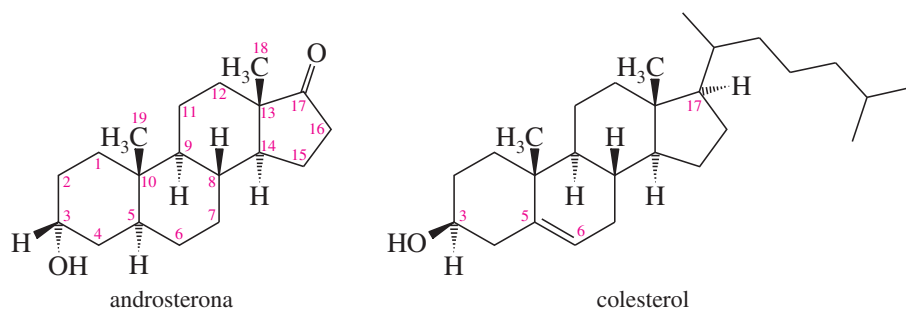


■ FIGURA 25-8

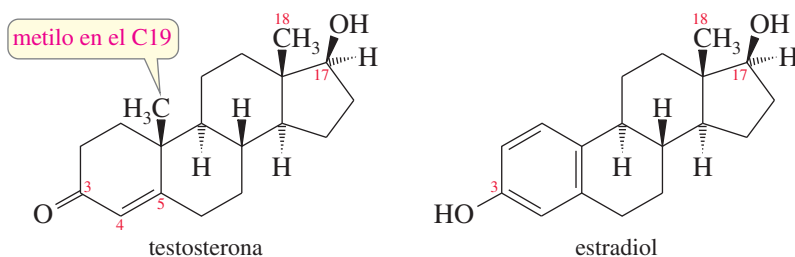
Isómeros *cis-trans* de la decalina. En la *trans*-decalina, los dos enlaces al segundo anillo son *trans* entre sí y los hidrógenos en la unión también son *trans*. En la *cis*-decalina, los enlaces al segundo anillo son *cis* y los hidrógenos en la unión también son *cis*.

**FIGURA 25-9**

Los esteroides comunes pueden tener una unión de anillos A-B *cis* o *trans*. Las demás uniones de anillos por lo general son *trans*.



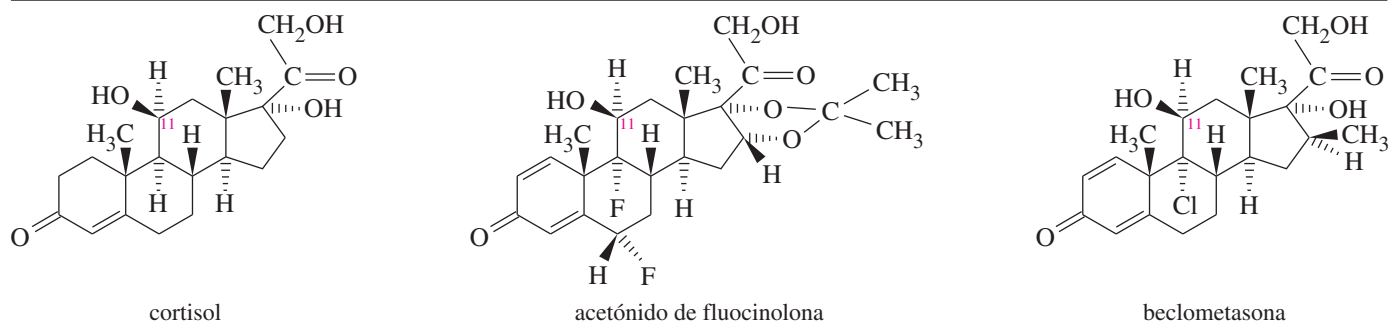
Se han estudiado y caracterizado mucho las principales hormonas sexuales. La testosterona es la más potente de las hormonas sexuales masculinas naturales y el estradiol es la hormona femenina natural más potente. Observe que la hormona sexual femenina difiere de la hormona masculina por su anillo A aromático. Para que el anillo A sea aromático, debe perderse el grupo metilo en el C19. En los mamíferos, la testosterona se convierte a estradiol en los ovarios femeninos, donde las enzimas eliminan el C19 y los dos átomos de hidrógeno para formar el anillo aromático A.



Estos cálculos biliares, mostrados dentro de la vesícula biliar, están constituidos principalmente de colesterol.

PROBLEMA 25-9

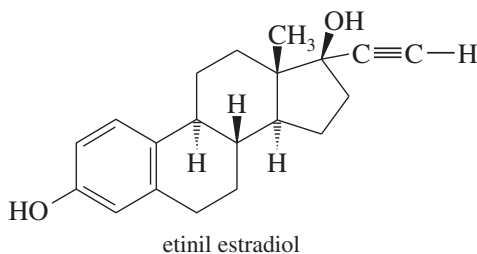
¿Cómo usaría una extracción sencilla para separar una mezcla de testosterona y de estradiol?

**FIGURA 25-10**

El cortisol es la principal hormona natural de la corteza suprarrenal. El acetónido de la fluocinolona es más potente para el tratamiento de la inflamación cutánea y la beclometasona es más potente para el tratamiento del asma.

Las actividades biológicas de las hormonas esteroides resultan de las interacciones con los receptores específicos. Por ejemplo, el estradiol interactúa con el receptor estrógeno. Algunas sustancias químicas industriales, como el DDT y los bifenilos policlorados, posiblemente interactúen con estos receptores y causen efectos hormonales sobre la gente y la flora y fauna.

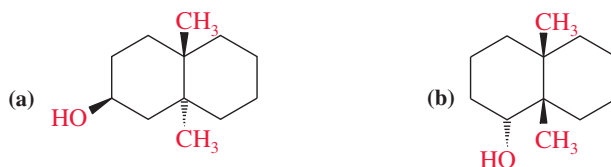
Cuando se aislaron por primera vez las hormonas esteroides, la gente creía que ninguna hormona sintética podía rivalizar con la potencia asombrosa de los esteroides naturales. Sin embargo, en los últimos 20 años se han desarrollado muchos esteroides sintéticos. Algunas de estas hormonas sintéticas son cientos o miles de veces más potentes que los esteroides naturales. Un ejemplo es el etinil estradiol, una hormona femenina sintética que es más potente que el propio estradiol. El etinil estradiol es un componente común en los anticonceptivos orales.

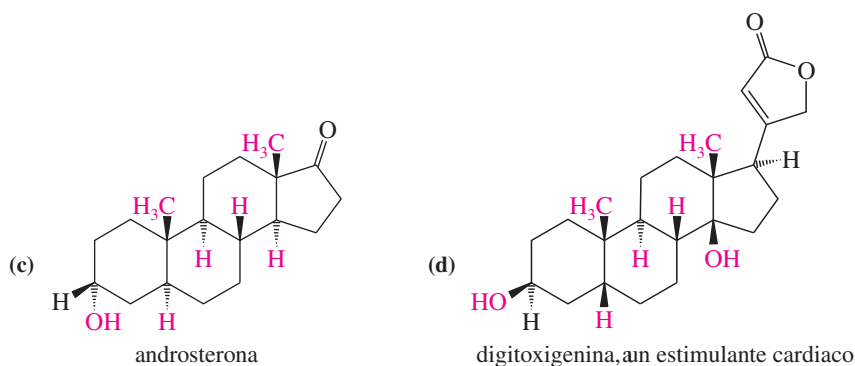


Algunos de los esteroides fisiológicos más importantes son las hormonas adrenocorticales, sintetizadas por la corteza suprarrenal. La mayoría de estas hormonas tienen un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C11 del esqueleto del esteroide. La principal hormona adrenocortical es el cortisol, que se usa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel (psoriasis), las articulaciones (artritis reumatoide) y los pulmones (asma). La figura 25-10 compara la estructura del cortisol natural con dos corticoides sintéticos: acetónido de fluocinolona, una hormona sintética fluorada que es más potente que el cortisol para el tratamiento de la inflamación cutánea y la beclometasona, una hormona sintética clorada que es más potente que el cortisol para el tratamiento del asma.

PROBLEMA 25-10

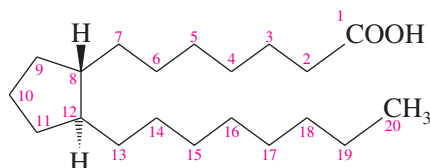
Dibuje cada molécula en una conformación de silla estable e indique si cada grupo rojo es axial o ecuatorial.



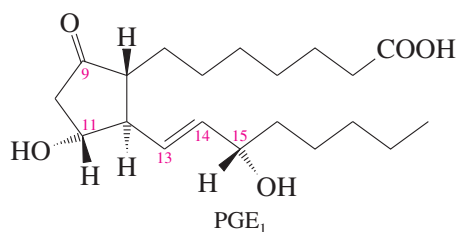


Las **prostaglandinas** son derivados de los ácidos grasos que son reguladores bioquímicos incluso más poderosos que los esteroides. Se les llaman prostaglandinas debido a que se aislaron por primera vez a partir de las secreciones de la glándula prostática. Después se encontraron presentes en todos los tejidos y fluidos del cuerpo, por lo general en cantidades diminutas. Las prostaglandinas afectan muchos de los sistemas del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso, el muscular, el circulatorio y el reproductivo. Desempeñan funciones importantes en la regulación de funciones tan diversas como la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, la respuesta inflamatoria alérgica, la actividad del sistema digestivo y la inducción del parto.

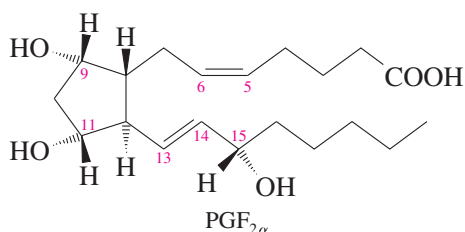
Las prostaglandinas tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas *trans* entre sí, con una cadena lateral terminando en un ácido carboxílico. La mayoría de las prostaglandinas tienen 20 átomos de carbono, numerados como se muestra a continuación:



Muchas prostaglandinas tienen un grupo hidroxilo en el C11 y el C15, y un enlace doble *trans* entre el C13 y el C14. También tienen un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C9. Si hay un grupo carbonilo en el C9, la prostaglandina es un miembro de la *serie E*. Si hay un grupo hidroxilo en el C9, es un miembro de la *serie F*, y el símbolo α significa que el grupo hidroxilo está direccionado hacia abajo. Muchas prostaglandinas tienen un enlace doble *cis* entre el C5 y el C6. El número de enlaces dobles también está dado en el nombre, como se muestra aquí para dos prostaglandinas comunes.



(PG significa prostaglandina;
E significa cetona en el C9;
1 significa un enlace doble C=C)



(PG significa prostaglandina;
F significa hidroxilo en el C9 y α significa abajo;
2 significa dos enlaces dobles C=C)

Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico, un ácido graso con 20 carbonos y cuatro enlaces dobles *cis*. La figura 25-11 muestra de manera esquemática cómo una enzima oxida y cicla al ácido araquidónico para formar el esqueleto de la prostaglandina. Una de las funciones de la aspirina es inhibir la síntesis enzimática de la prostaglandina y aliviar la respuesta inflamatoria.

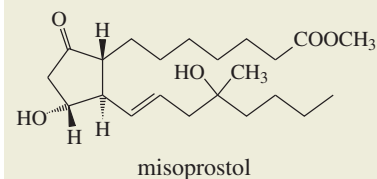
25-7

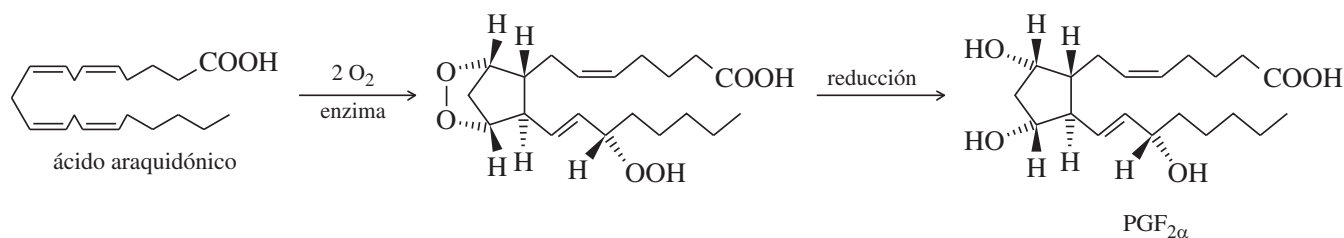
Prostaglandinas



El coral de gorgonias *Plexaura homomalla* es una fuente de prostaglandina A2. Este compuesto se puede convertir en prostaglandinas médicamente útiles que regulan la reproducción, la presión sanguínea y la digestión de los mamíferos.

A pesar de su amplio intervalo de actividades, muchas prostaglandinas en estado natural podrían hacer fármacos pobres debido a que se convierten con rapidez en productos inactivos. Las modificaciones sintéticas pueden prolongar su actividad. El misoprostol es un derivado sintético estable de la PGE1 que se usa para el tratamiento de úlceras.





■ FIGURA 25-11

La biosíntesis de las prostaglandinas comienza con un ciclación oxidante catalizada por una enzima del ácido araquidónico.

Las prostaglandinas son difíciles de aislar de los tejidos animales debido a que están presentes en concentraciones demasiado pequeñas y se degradan con rapidez. Aunque se han producido por medio de la síntesis total, el proceso es largo y difícil y sólo se obtiene una pequeña cantidad del producto. No hubo manera de obtener cantidades comerciales de las prostaglandinas hasta que se descubrió que la prostaglandina A₂ se encuentra en la naturaleza en concentraciones de alrededor de 1 por ciento en el coral de gorgonias *Plexaura homomalla*. Esta prostaglandina del coral ahora sirve como una materia prima para llevar a cabo la síntesis corta y eficiente de prostaglandinas que tienen utilidad médica.

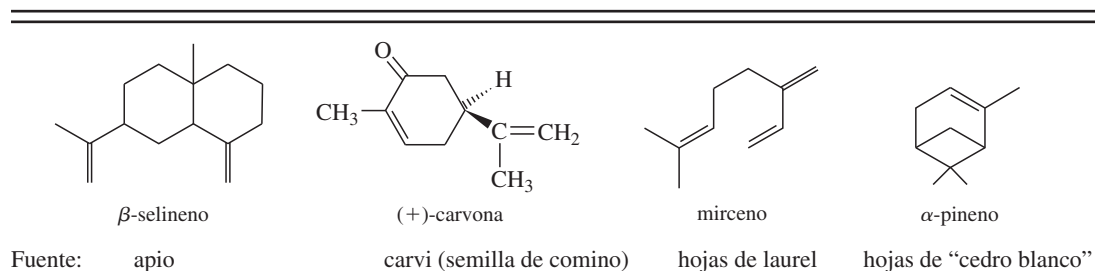
25-8 Terpenos

Los **terpenos** son una familia diversa de compuestos con esqueletos de carbono compuestos de cinco unidades de isopentilo (isopreno). Por lo regular, los terpenos se aíslan de los **aceites esenciales** de las plantas: aceites aromáticos que se concentran a partir del material de la planta por medio de una destilación por arrastre con vapor. El término *aceites esenciales* significa literalmente “aceites derivados de la esencia” de las plantas. Con frecuencia tienen sabores y aromas agradables, y se usan en gran medida como saborizantes, desodorantes y medicamentos. La figura 25-12 muestra las estructuras de cuatro terpenos que se aíslan de los aceites esenciales.

25-8A Características y nomenclatura de los terpenos

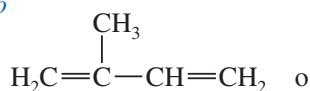
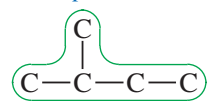
Por siglos, cientos de los aceites esenciales se usaron como perfumes, saborizantes y medicamentos, antes de que los químicos fueran capaces de estudiar las mezclas. En 1818, se descubrió que el aceite del aguarrás (turpentina) tiene una relación C:H de 5:8 y muchos otros aceites esenciales tienen relaciones C:H similares. Este grupo de productos naturales con aroma a pino con relaciones C:H similares se conoció como **terpenos**.

En 1887, el químico alemán Otto Wallach determinó las estructuras de varios terpenos y descubrió que todos ellos están compuestos de manera formal por dos o más unidades de cinco carbonos de **isopreno** (2-metilbuta-1,3-dieno). La unidad de isopreno mantiene su estructura de isopentilo en un terpeno, por lo regular con la modificación de los enlaces dobles del isopreno.



■ FIGURA 25-12

Muchos terpenos se derivan de los aceites esenciales de plantas aromáticas.

Isopreno*Una unidad de isopreno*

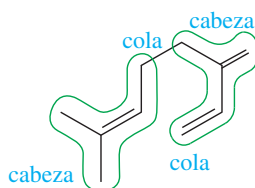
cabeza cola

o

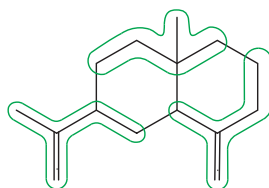


(puede tener enlaces dobles)

Se dice que la molécula de isopreno y la unidad de isopreno tienen una “cabeza” (el extremo ramificado) y una “cola” (el grupo etilo no ramificado). El mircenno puede dividirse en dos unidades de isopreno, con la cabeza de una unidad unida a la cola de la otra.

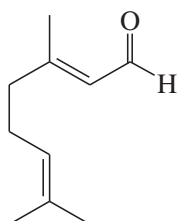


mircenno

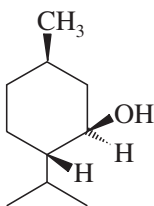
 β -selineno

El β -selineno tiene una estructura más complicada, con dos anillos y un total de 15 átomos de carbono. Sin embargo, el β -selineno está compuesto de tres unidades de isopreno. De nuevo, estas tres unidades están unidas cabeza a cola, aunque los enlaces adicionales usados para formar los anillos hacen que el arreglo cabeza a cola sea más difícil de ver.

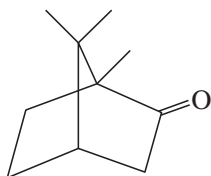
Muchos terpenos contienen grupos funcionales adicionales, sobre todo grupos carboxilo y grupos hidroxilo. A continuación se muestra un aldehído de terpeno, un alcohol de terpeno, una cetona de terpeno y un ácido de terpeno.



geranial



mentol



alcanfor



ácido abiético

PROBLEMA 25-11

Encierre en un círculo las unidades de isopreno en el geranial, el mentol, el alcanfor y el ácido abiético.

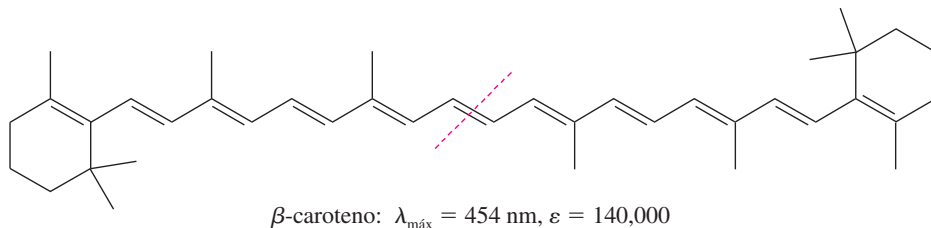
25-8B Clasificación de los terpenos

Los terpenos se clasifican de acuerdo al número de átomos de carbono, en unidades de diez. A un terpeno con 10 átomos de carbono (dos unidades de isopreno) se le llama **monoterpeno**, uno con 20 átomos de carbono (cuatro unidades de isopreno) es un **diterpeno**, y así sucesivamente. A los terpenos con 15 átomos de carbono (tres unidades de isopreno) se les llaman **sesquiterpenos**, que significa que tienen $1\frac{1}{2}$ veces 10 átomos de carbono. El mircenno, el geranial, el mentol y el alcanfor son monoterpenos, el β -selineno es un sesquiterpeno, el ácido abiético es un diterpeno y el escualeno (figura 25-13) es un **triterpeno**.

Los carotenos, con 40 átomos de carbono, son tetraterpenos. Su sistema extendido de enlaces dobles conjugados mueve la absorción ultravioleta intensa $\pi \rightarrow \pi^*$ hacia la región vi-

Nombre de la clase	Carbonos
monoterpenos	10
sesquiterpenos	15
diterpenos	20
triterpenos	30
tetraterpenos	40

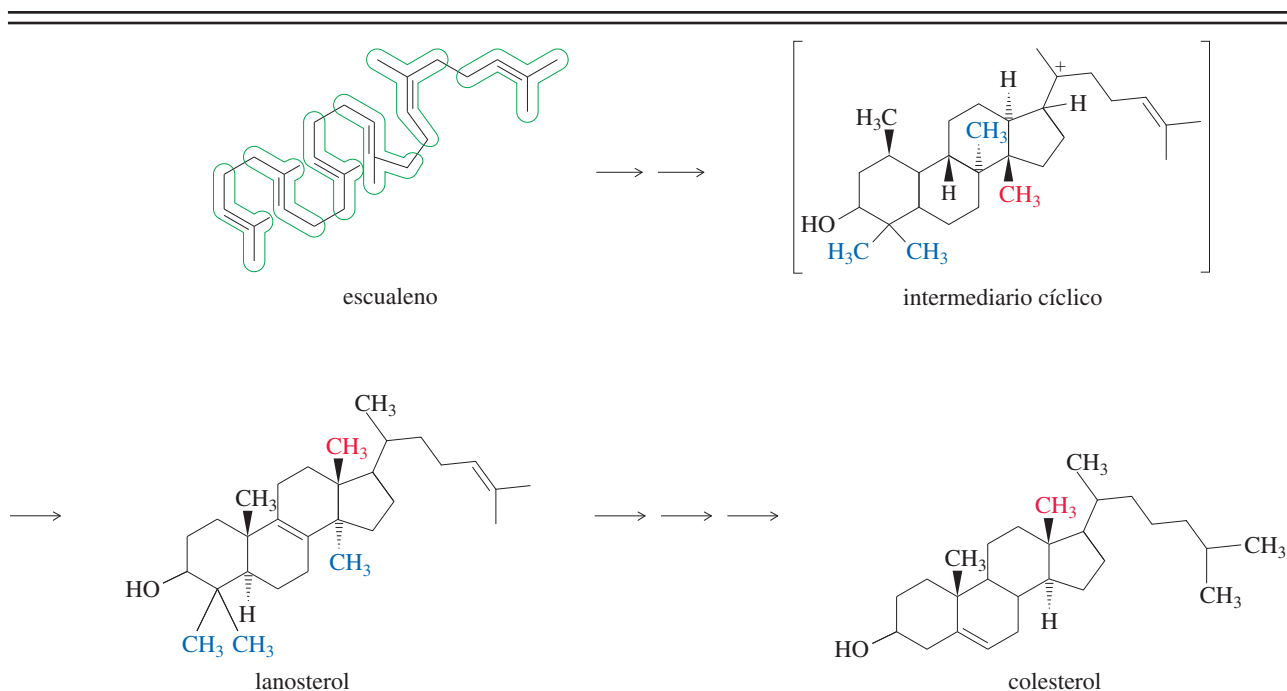
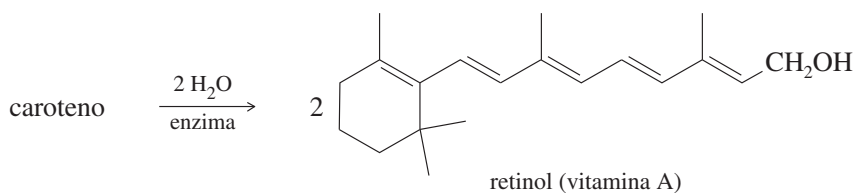
sible, lo que los hace de colores brillantes. Los carotenos son responsables de la pigmentación de las zanahorias, los jitomates y el chayote, y ayudan a darle sus colores rojos intensos a las hojas de los árboles en otoño. El β -caroteno es el isómero del caroteno más común. Puede dividirse en dos diterpenos cabeza a cola, unidos cola a cola.



PROBLEMA 25-12

Encierre en un círculo las ocho unidades de isopreno en el β -caroteno.

Se cree que los carotenos son los precursores biológicos del retinol, conocido de manera común como vitamina A. Si se divide a la mitad una molécula de β -caroteno en el enlace cola a cola, cada uno de los fragmentos de diterpeno puede convertirse en el retinol.

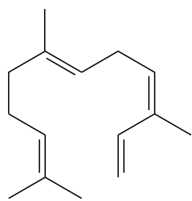


■ FIGURA 25-13

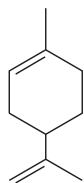
El colesterol es un triterpenoide que ha perdido tres átomos de carbono (azul) de las seis unidades originales de isopreno del escualeno. Otro átomo de carbono (rojo) ha migrado para formar el grupo metilo axial entre los anillos C y D.

PROBLEMA 25-13

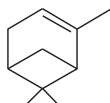
- (a) Encierre en un círculo las unidades de isopreno en los siguientes terpenos.
 (b) Clasifique cada uno de los siguientes compuestos como monoterpeno, diterpeno, etcétera.



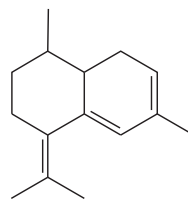
α -farneseno
(del aceite de citronela)



limoneno
(de aceite del limón)



α -pineno
(del aguarrás)



zingibereno
(del aceite de jengibre)

25-8C Terpenoides

Muchos productos naturales se derivan de los terpenos, aun cuando no poseen esqueletos de carbono que sean compuestos de manera exclusiva a partir de unidades de isopreno C_5 . A estos compuestos parecidos a los terpenos se les llaman **terpenoides**. Pueden haber sido alterados a través de reordenamientos, la pérdida de átomos de carbono o bien por la introducción de átomos de carbono adicionales. El colesterol es un terpenoide que ha perdido algunos de los átomos de carbono isoprenoides.

La figura 25-13 muestra que el colesterol es un triterpenoide, formado a partir de seis unidades de isopreno con la pérdida de tres átomos de carbono. Las seis unidades de isopreno están unidas cabeza a cola, con la excepción de un enlace cola a cola. Se cree que el precursor de triterpeno del colesterol es el escualeno. Podemos imaginar una ciclación del escualeno catalizada por un ácido para formar un intermediario que posteriormente se convierte en colesterol con la pérdida de tres átomos de carbono. Los mecanismos posibles se describen en las figuras 14-6 y 14-7 (página 650).

aceite Triéster de ácido graso del glicerol (un triglicérido) que es líquido a temperatura ambiente. (p. 1201)

aceites esenciales Aceites aromáticos (esencias) que se concentran a partir de materiales de plantas, por lo general por medio de destilación por arrastre con vapor. (p. 1214)

ácido graso Ácido carboxílico de cadena larga. La mayoría de los ácidos grasos en estado natural contienen números pares de átomos de carbono entre 12 y 20. (p. 1201)

agua dura Agua que contiene ácidos o iones (como Ca^{2+} , Mg^{2+} o Fe^{3+}) que reaccionan con los jabones para formar precipitados. (p. 1206)

bicapa lipídica Agregación de fosfoglicéridos con las cabezas hidrofílicas formando las dos superficies de una estructura plana y las colas hidrofóbicas protegidas en el interior. Una bicapa lipídica forma parte de la membrana celular de los animales. (p. 1209)

biodiesel Mezcla de ésteres de metilo o etilo de ácidos grasos que se producen a partir de grasas y aceites (triglicérido) por medio de la transesterificación con metanol o etanol. Esta mezcla puede quemarse en la mayoría de los motores de diesel sin modificaciones. (p. 1204)

cera Un éster de un ácido graso de cadena larga con un alcohol de cadena larga. (p. 1200)

detergente (detergente sintético) Compuesto sintetizado que actúa como un agente emulsionante. Algunas de las clases comunes de detergentes sintéticos son las sales de alquilbencensulfonato, las sales de sulfato de alquilo, las sales de alquilamonio y los detergentes no iónicos que contienen varios grupos hidroxilo o enlaces de éter. (p. 1207)

emulsión Mezcla de dos líquidos inmiscibles, uno disperso a través del otro en gotas pequeñas. (p. 1206)

emulsionar Promover la formación de una emulsión. (p. 1206)

esteroide Compuesto cuya estructura se basa en el sistema de anillo de androstano tetracíclico. (p. 1210)

fosfoglicérido Éster del glicerol en el que los tres grupos hidroxilo están esterificados por dos ácidos grasos y un derivado de ácido fosfórico. (p. 1208)

ácidos fosfatídicos: una variedad de fosfoglicéridos que consisten en glicerol esterificado por dos ácidos grasos y un grupo ácido fosfórico libre.

cefalinas (fosfatidil etanolaminas): una variedad de fosfoglicéridos con la etanolamina esterificada al grupo ácido fosfórico.

lecitinas (fosfatidil colinas): una variedad de fosfoglicéridos con la colina esterificada al grupo ácido fosfórico.

fosfolípido Cualquier lípido que contiene uno o más grupos derivados del ácido fosfórico. (p. 1208)

glicérido Éster de ácido graso del glicerol. (p. 1201)

grasa Triéster de ácido graso del glicerol (un triglicérido) que es sólido a temperatura ambiente. (p. 1201)

grasas saturadas Triésteres de ácido graso del glicerol que contienen pocos o ningún enlace doble carbono-carbono (que contiene principalmente ácidos grasos saturados). La mantequilla, la manteca de cerdo y el sebo contienen grandes cantidades de grasas saturadas. (p. 1203)

grasas trans Triésteres de ácido graso del glicerol que contienen los isómeros trans no naturales de los ácidos grasos. Las grasas trans con frecuencia se forman como subproductos en la hidrogenación parcial de los aceites vegetales para producir margarina y materias grasas vegetales. (p. 1204)

hidrofílico Atraído por el agua; polar. (p. 1205)

hidrofóbico Repelido por el agua; por lo general no polar y lipofílico (soluble en aceites y en disolventes no polares). (p. 1205)

isopreno Nombre común del 2-metilbuta-1,3-dieno, el bloque estructural para la construcción de los terpenos. (p. 1214)

jabón Sales de sodio o potasio de ácidos grasos. (p. 1205)

lípidos Sustancias que pueden extraerse de las células y los tejidos por medio de disolventes orgánicos no polares. (p. 1200)

lípidos complejos: lípidos que se hidrolizan con facilidad en constituyentes más sencillos, por lo general por medio de la saponificación de un éster.

lípidos sencillos: lípidos que no se hidrolizan con facilidad a constituyentes más sencillos.

micela Aglomerado de moléculas de un jabón, fosfolípido u otro agente emulsionante suspendido en un disolvente, por lo general agua. Las cabezas hidrofílicas de las moléculas están en contacto con el disolvente y las colas hidrofóbicas están confinadas dentro del aglomerado. La micela puede o no contener una gota pequeña de aceite. (p. 1205)

poliinsaturado Que contiene múltiples enlaces dobles carbono-carbono. Por lo general se aplica a aceites de pescados y aceites vegetales que contienen, en promedio, varios enlaces dobles por molécula de triglicérido. (p. 1203)

prostaglandinas Clase de reguladores bioquímicos que contienen un ácido carboxílico de 20 carbonos que contiene un anillo de ciclopentano y varios otros grupos funcionales. (p. 1213)

saponificación Hidrólisis de un éster promovida por una base. Originalmente se usó para describir la hidrólisis de grasas para preparar jabón. (p. 1205)

terpenoides Familia de compuestos que incluyen terpenos y compuestos de origen terpénico cuyos esqueletos de carbono han sido alterados o reordenados. (p. 1217)

terpenos Familia diversa de compuestos con esqueletos de carbono compuestos por dos o más unidades de isopreno con 5 carbonos. Los monoterpenos contienen 10 átomos de carbono, los sesquiterpenos contienen 15, los diterpenos contienen 20 y los triterpenos contienen 30. (p. 1214)

triglicérido (triacilglicerol) Triéster de ácido graso del glicerol. Los triglicéridos que son sólidos a temperatura ambiente son las grasas, y aquellos que son líquidos son los aceites. (p. 1201)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 25

1. Clasificar a los lípidos en las clasificaciones generales (como lípidos sencillos, lípidos complejos, fosfolípidos, etcétera) y en las clasificaciones más específicas (como ceras, triglicéridos, cefalinas, lecitinas, esteroides, prostaglandinas, terpenos, etcétera).
2. Predecir las propiedades físicas de las grasas y los aceites a partir de sus estructuras.
3. Identificar las unidades de isopreno en los terpenos y clasificar a los terpenos de acuerdo al número de átomos de carbono.
4. Predecir los productos de las reacciones de los lípidos con reactivos orgánicos estándar. En particular, considerar las reacciones del éster y los grupos olefinicos de los glicéridos y los grupos carboxilo de los ácidos grasos.
5. Explicar cómo funcionan los jabones y los detergentes, con especial atención en sus similitudes y diferencias.

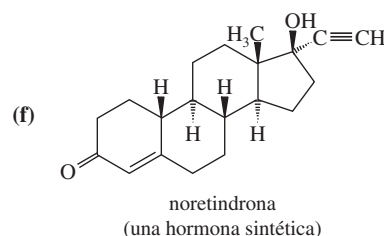
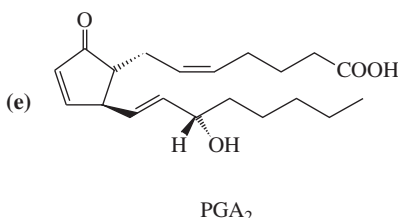
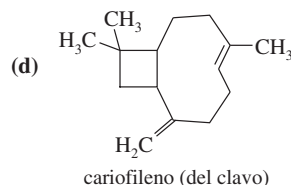
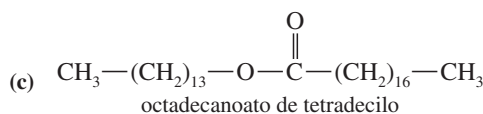
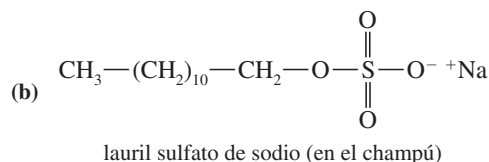
Problemas de estudio

25-14 Defina cada término y dé un ejemplo.

- | | | | |
|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| (a) lípido | (b) grasa | (c) aceite | (d) ácido graso |
| (e) cera | (f) jabón | (g) detergente | (h) agua dura |
| (i) micela | (j) emulsión | (k) bicapa lipídica | (l) lecitina |
| (m) cefalina | (n) fosfolípido | (o) triglicérido | (p) lípido sencillo |
| (q) lípido complejo | (r) prostaglandina | (s) esteroide | (t) terpeno |
| (u) grasas trans | (v) poliinsaturado | (w) biodiesel | (x) grasa saturada |

25-15 Dé la clasificación general de cada compuesto.

- (a) tripalmitato de glicerilo



25-16 Prediga los productos obtenidos a partir de la reacción de la trioleína con los siguientes reactivos.

- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| (a) NaOH en agua | (b) H ₂ y un catalizador de níquel | (c) Br ₂ en CCl ₄ |
| (d) ozono, después sulfuro dimetilico | (e) KMnO ₄ tibio en agua | (f) CH ₂ I ₂ /Zn(Cu) |

25-17 Muestre cómo convertiría el ácido oleico a los siguientes derivados de ácidos grasos.

- | | | |
|--------------------|------------------------|------------------------------------|
| (a) octadecan-1-ol | (b) ácido esteárico | (c) estearato de octadecilo |
| (d) nonanal | (e) ácido nonanodioico | (f) ácido 2,9,10-tribromoesteárico |

25-18 Los fosfolípidos experimentan la saponificación de manera muy parecida a los triglicéridos. Dibuje la estructura de un fosfolípido que cumpla con los siguientes criterios. Después dibuje los productos que resultarían de su saponificación.

- | | |
|--|---|
| (a) una cefalina que contenga ácido esteárico y ácido oleico | (b) una lecitina que contenga ácido palmítico |
|--|---|

25-19 Algunos de los primeros detergentes sintéticos eran los alquilsulfatos de sodio, CH₃(CH₂)_nCH₂—OSO₃[−]Na⁺. Muestre cómo prepararía octadecilsulfato de sodio usando triestearina como su materia prima orgánica.

25-20 ¿Cuáles de las siguientes reacciones químicas podrían usarse para distinguir entre un aceite vegetal poliinsaturado y un aceite de petróleo que contiene una mezcla de hidrocarburos saturados e insaturados? Explique su razonamiento.

- | | | | |
|--|-------------------|--------------------|----------------|
| (a) adición de bromo en CCl ₄ | (b) hidrogenación | (c) saponificación | (d) ozonólisis |
|--|-------------------|--------------------|----------------|

25-21 ¿Cómo usaría pruebas químicas sencillas para distinguir entre los siguientes pares de compuestos?

- | | |
|---|--|
| (a) estearato de sodio y <i>p</i> -dodecilsulfonato | (b) cera de abeja y “cera de parafina” |
| (c) trimiristina y ácido mirístico | (d) trimiristina y trioleína |

25-22 Un triglicérido puede ser ópticamente activo si contiene dos o más ácidos grasos distintos.

- (a) Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido mirístico y dos equivalentes de ácido oleico.
- (b) Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente inactivo con la misma composición de ácidos grasos.

25-23 Dibuje la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido esteárico y dos equivalentes de ácido oleico. Dibuje los productos esperados cuando este triglicérido reacciona con los siguientes reactivos. En cada caso, prediga si los productos serán ópticamente activos.

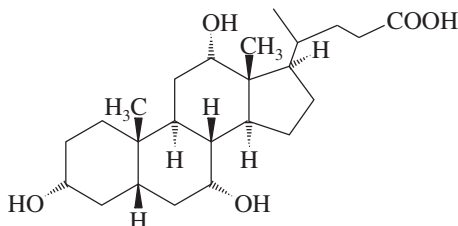
- | | | | |
|---|---|--------------------------|---|
| (a) H ₂ y un catalizador de níquel | (b) Br ₂ en CCl ₄ | (c) NaOH acuoso caliente | (d) ozono seguido por (CH ₃) ₂ S |
|---|---|--------------------------|---|

25-24 La estructura del limoneno aparece en el problema 25-13. Prediga los productos formados cuando el limoneno reacciona con los siguientes reactivos.

- | | | |
|--|---|--|
| (a) HBr en exceso | (b) HBr en exceso, peróxidos | (c) Br ₂ en exceso en CCl ₄ |
| (d) ozono, seguido por sulfuro de dimetilo | (e) KMnO ₄ concentrado y tibio | (f) BH ₃ ·THF, seguido por H ₂ O ₂ básico |

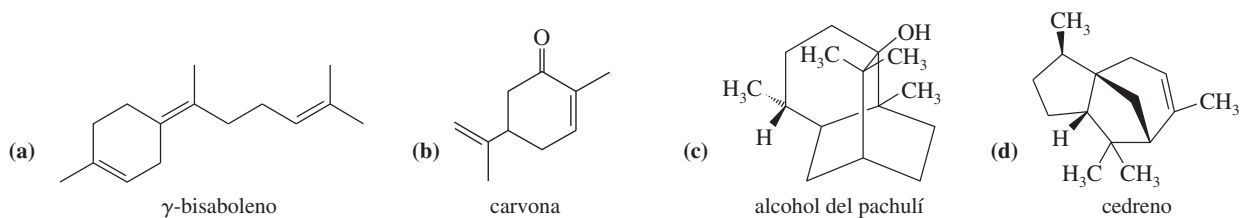
- *25-25** La *Olestra*[®] es un sustituto de grasas que se basa en una grasa que estuvo disponible en botanas como las papas fritas en 1998. Los sustitutos de grasas anteriores eran mezclas que se basaban en carbohidratos o proteínas que no daban una buena sensación en la boca y no eran adecuados para freírse. Con la *Olestra*[®], la molécula de glicerol de una grasa se reemplaza por sacarosa (p. 1132). En la *Olestra*[®], la molécula de sacarosa tiene seis, siete u (más por lo general) ocho ácidos grasos esterificados a sus grupos hidroxilo. Los ácidos grasos provienen de la hidrólisis de aceites vegetales como los de soya, maíz, palma, coco y semilla de algodón. Esta molécula parecida a una grasa voluminosa no natural no pasa a través de las paredes intestinales y las enzimas digestivas no pueden acercarse a los centros de sacarosa para unirse a sus sitios activos. La *Olestra*[®] pasa a través del sistema digestivo sin cambiar y no provee calorías. Dibuje una molécula de *Olestra*[®] común, usando cualquier ácido graso que se encuentre en los aceites vegetales.

- 25-26** El ácido cólico, un constituyente principal de la bilis, tiene la estructura mostrada.

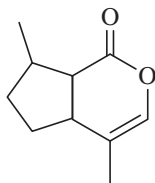


- (a) Dibuje la estructura del ácido cólico que muestre los anillos en sus conformaciones de silla, y marque cada grupo metilo y cada grupo hidroxilo como axial o ecuatorial. (Hacer un modelo de la molécula puede ser útil).
 (b) El ácido cólico es secretado en la bilis como una amida unida al grupo amino de la glicina. Esta combinación ácido cólico-aminoácido actúa como un agente emulsionante que dispersa los lípidos en los intestinos para facilitar la digestión. Dibuje la estructura de la combinación ácido cólico-glicina y explique por qué es un buen agente emulsionante.

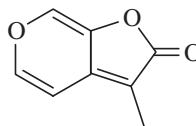
- 25-27** Con cuidado encierre en un círculo las unidades de isopreno en los siguientes terpenos y clasifique cada compuesto como monoterpeno, sesquiterpeno o diterpeno.



- 25-28** Cuando se saponifica y acidifica un extracto de semilla de perejil, uno de los ácidos grasos aislados es el *ácido petroselinico*, fórmula $C_{18}H_{34}O_2$. La hidrogenación del ácido petroselinico forma ácido esteárico puro. Cuando el ácido petroselinico se trata con permanganato de potasio tibio y después con ácido, los únicos productos orgánicos son el ácido dodecanoico y el ácido adípico. El espectro de RMN muestra señales de protones vinílicos desdobladas con constantes de acoplamiento de 7 Hz y 10 Hz. Proponga una estructura para el ácido petroselinico y muestre cómo ésta es consistente con estas observaciones.
- 25-29** Los efectos a largo plazo en la salud por ingerir aceites vegetales parcialmente hidrogenados preocupan a algunos nutricionistas debido a que se producen muchos ácidos grasos no naturales. Considere la hidrogenación parcial del ácido linolénico por medio de la adición de uno o dos equivalentes de hidrógeno. Muestre cómo esta hidrogenación parcial puede producir al menos tres ácidos grasos diferentes que no hemos visto antes.
- 25-30** Se muestran dos lactonas en estado natural. Para cada compuesto, determine
 (a) si el compuesto es un terpeno. Si lo es, encierre en un círculo las unidades de isopreno.
 (b) si el compuesto es aromático y explique su razonamiento.
 (c) Muestre el producto que resulta de la saponificación con NaOH acuoso.



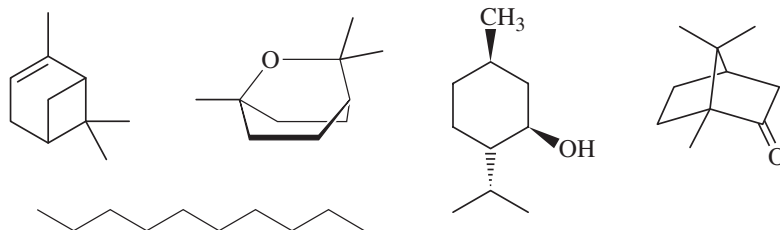
nepetalactona el
componente principal en la nébeda



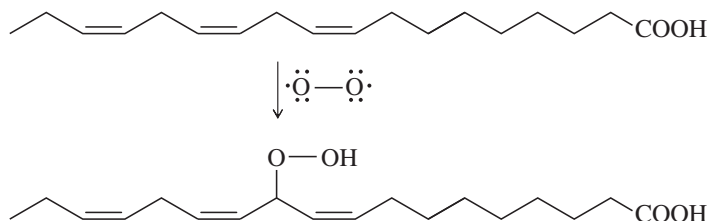
Un compuesto generado en el humo de las plantas
que se queman. Promueve la germinación de las
semillas en plantas que requieren del fuego para reproducirse.

25-31 Los siguientes cinco compuestos se encuentran en el Vick Vapo-Rub®.

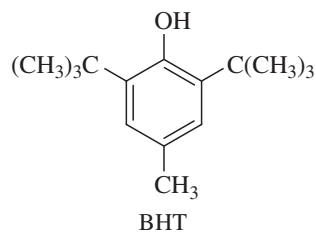
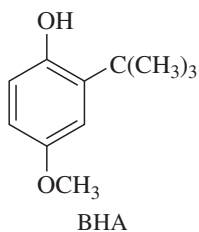
- (a) ¿Cuáles son terpenos? Encierre en un círculo las unidades de isopreno de los terpenos.
 (b) ¿Espera que el Vick Vapo-Rub sea ópticamente activo? Explique.



25-32 Los aceites que contienen ácidos altamente insaturados como el ácido linoléico experimentan oxidación en presencia del aire. Esta reacción, llamada rancidez oxidativa, se acelera por el calor, lo que explica por qué se prefieren grasas saturadas cuando se fríe con grasas en grandes cantidades.



- (a) El oxígeno molecular es un birradical. ¿Qué tipo de mecanismo sugiere un birradical para esta reacción?
 (b) ¿Por qué la posición mostrada (C-11) es un sitio probable para el ataque?
 (c) Proponga un mecanismo convincente para esta reacción.
 (d) El BHA y el BHT son antioxidantes adicionados a los alimentos para interrumpir el mecanismo de oxidación. Sugiera cómo podrían funcionar estas moléculas como antioxidantes.





POLÍMEROS SINTÉTICOS

C A P Í T U L O

26

26-1

Introducción

La gente siempre ha usado polímeros. Las herramientas y los refugios prehistóricos estaban hechos de madera y paja cuya resistencia y resiliencia provenían de la celulosa, un biopolímero de la glucosa. La ropa hecha de cuero y pelo de animal es fuerte y flexible debido a las proteínas, las cuales son biopolímeros de los aminoácidos. Después de que las personas aprendieron a usar el fuego, fabricaron alfarería y vidrio, usando polímeros inorgánicos de estado natural.

Un **polímero** es una molécula grande compuesta de muchas unidades de repetición más pequeñas (**monómeros**) unidas entre sí. En la actualidad cuando hablamos de polímeros, por lo general nos referimos a los *polímeros orgánicos sintéticos* en vez de a biopolímeros orgánicos naturales como el ADN, la celulosa y una proteína, o polímeros inorgánicos como el vidrio y el concreto. El primer polímero sintético orgánico se preparó en 1838, cuando se polimerizó por accidente el cloruro de vinilo. El poliestireno se descubrió en 1839, poco después que se sintetizó y purificó el estireno. El descubrimiento del poliestireno fue inevitable, dado que el estireno se polimeriza de manera espontánea a menos que se adicione un estabilizador.

También, en 1839, Charles Goodyear (famoso por los neumáticos y dirigibles) descubrió cómo convertir la savia polimérica pegajosa del árbol de caucho a un material resistente y elástico calentándolo con azufre. El *caucho vulcanizado* revolucionó rápidamente la fabricación de botas, neumáticos y ropa impermeable. Ésta fue la primera vez que alguien había enlazado de manera cruzada y artificial un biopolímero natural para darle más resistencia y estabilidad.

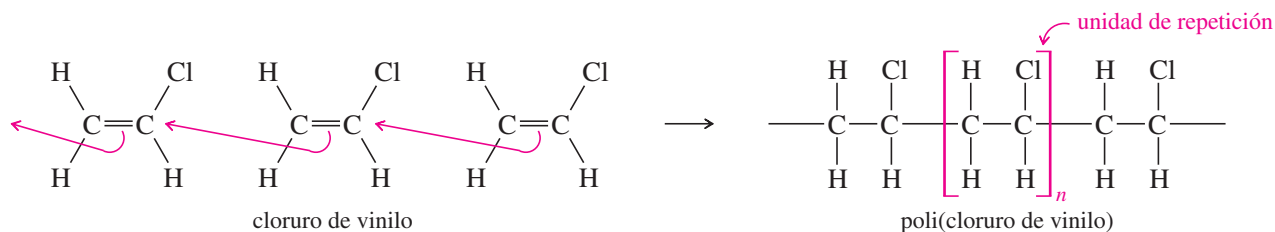
En menos de 150 años, nos hemos rodeado de manera literal por polímeros sintéticos. Vestimos ropa de nailon y poliéster, caminamos sobre alfombras de polipropileno, manejamos automóviles con guardafangos de plástico ABS y neumáticos de caucho sintético, y usamos corazones artificiales y otros órganos hechos de polímeros de silicona. Nuestras plumas y computadoras, nuestros juguetes y televisores están hechos en gran medida de plásticos.

Los artículos que no están hechos de polímeros sintéticos con frecuencia se mantienen entre sí o están cubiertos con polímeros. Un librero puede estar hecho de madera, pero la madera está unida por medio de un polímero de fenolformaldehído y pintado con un polímero de látex. Cada año, se producen a nivel mundial alrededor de *300 mil millones* de libras de polímeros orgánicos sintéticos, la mayoría para su uso en productos de consumo. Se emplean grandes números de sustancias químicas orgánicas para desarrollar y producir estos polímeros.

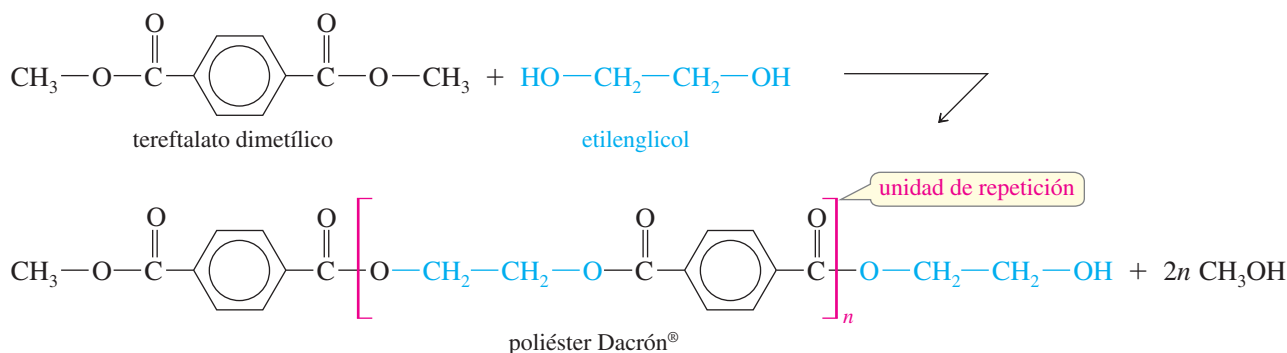
En este capítulo explicaremos algunos de los principios fundamentales de la química de los polímeros. Comenzaremos con un estudio de los distintos tipos de polímeros, después consideraremos las reacciones empleadas para inducir la **polimerización**. Por último, se explican algunas de las características estructurales que determinan las propiedades físicas de un polímero.

Clases de polímeros sintéticos Las dos clases principales de los polímeros sintéticos son los polímeros de adición y los polímeros de condensación. Los **polímeros de adición** resultan de la adición rápida de una molécula a la vez a una cadena de polímero en crecimiento, por lo regular con un intermediario reactivo (catión, radical o anión) en el extremo en crecimiento de

la cadena. A los polímeros de adición en ocasiones se les llaman **polímeros de crecimiento de cadena** debido a que por lo general el crecimiento ocurre en el extremo de una cadena. Los monómeros por lo general son alquenos y la polimerización involucra adiciones sucesivas a través de los enlaces dobles. El poli(cloruro de vinilo), de gran uso como piel sintética es un polímero de adición.



Los **polímeros de condensación** resultan de la condensación (formación de enlaces con la pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. Las condensaciones más comunes involucran la formación de amidas y ésteres. En una polimerización por condensación, pueden condensarse dos moléculas cualesquiera; no necesitan estar en el extremo de una cadena. A los polímeros de condensación en ocasiones se les llaman **polímeros de crecimiento por pasos** debido a que cualquier par de moléculas de monómero puede reaccionar para formar un paso en la condensación. El poliéster Dacrón es un polímero de condensación.



Muchos alquenos experimentan la polimerización por crecimiento de cadena cuando se tratan con pequeñas cantidades de los iniciadores adecuados. La tabla 26-1 muestra algunos de los polímeros de adición más comunes, todos preparados a partir de alquenos sustituidos. El mecanismo de crecimiento de cadena involucra la adición del extremo reactivo de la cadena en crecimiento a través del enlace doble del monómero. Dependiendo del monómero y el iniciador usados, los intermediarios reactivos pueden ser radicales libres, carbocationes o carbaniones. Aunque estos tres tipos de polimerizaciones por crecimiento de cadena son similares, los consideramos de manera individual.

26-2

Polímeros de adición

26-2A Polimerización por radicales libres

La **polimerización por radicales libres** resulta cuando se calienta un alqueno adecuado con un iniciador de radicales. Por ejemplo, el estireno se polimeriza a poliestireno cuando se calienta a 100 °C en presencia de peróxido de benzoilo. Esta polimerización por crecimiento de cadena es una reacción en cadena de los radicales libres. El peróxido de benzoilo se rompe cuando se calienta para formar dos radicales carboxilo, los cuales se descarboxilan rápidamente para formar radicales fenilo.

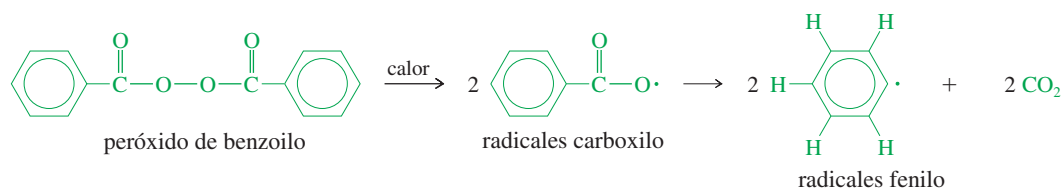
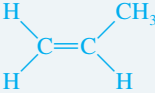
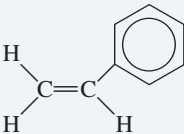
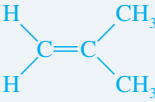
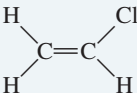
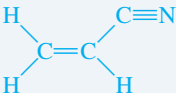
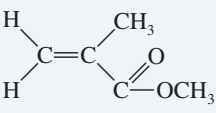
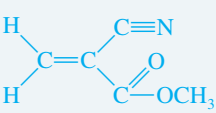
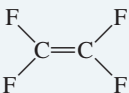


TABLA 26-1

Algunos de los polímeros de adición más importantes

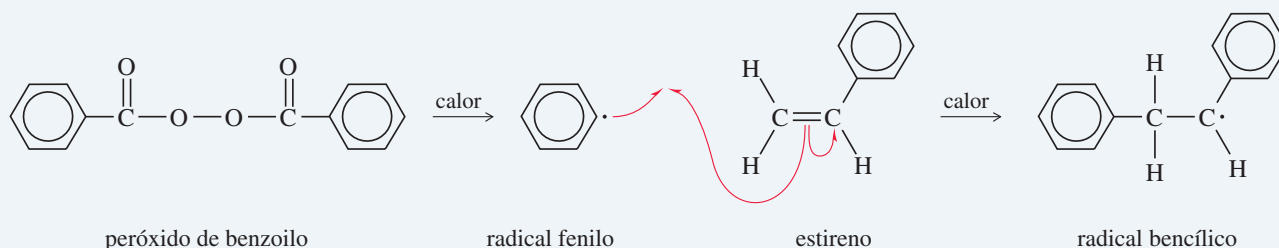
Polímero	Usos del polímero	Fórmula del monómero	Unidad de repetición del polímero
polietileno	botellas, bolsas, películas	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
polipropileno	plásticos, fibras sintéticas de olefinas		$-\left[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\right]_n-$
poliestireno	plásticos, espuma aislante		$-\left[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\right]_n-$
poli(isobutileno)	cauchos especializados		$-\left[\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\right]_n-$
poli(cloruro de vinilo)	plásticos vinilo, películas, tuberías de agua		$-\left[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})\right]_n-$
poli(acrilonitrilo)	fibras de Orlon®, Acrilan®		$-\left[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CN})\right]_n-$
poli(α-metacrilato de metilo)	fibras de acrílico, Plexiglas®, pinturas de Lucita®		$-\left[\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{COOCH}_3)\right]_n-$
poli(α-cianoacrilato de metilo)	“súper” pegamentos		$-\left[\text{CH}_2-\text{C}(\text{CN})(\text{COOCH}_3)\right]_n-$
poli(tetrafluoroetileno)	Recubrimientos de Teflón®, plásticos PTFE		$-\text{CF}_2-\text{CF}_2-$

Se adiciona un radical fenilo al estireno para formar un radical bencílico estabilizado por resonancia. Esta reacción comienza el crecimiento de la cadena de polímero. Cada paso de propagación adiciona otra molécula de estireno a la cadena en crecimiento. Esta adición se lleva a cabo con una orientación en la que se forma otro radical bencílico estabilizado por resonancia.

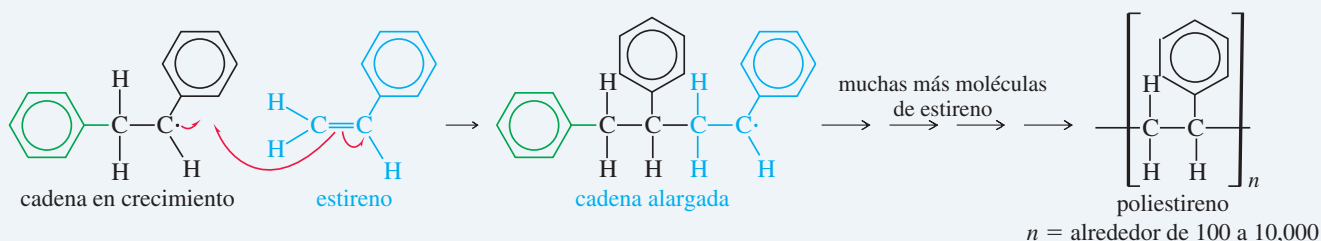
El crecimiento de la cadena puede continuarse con la adición de varios cientos o varios miles de unidades de estireno. La longitud de una cadena de polímero depende del número de adiciones de monómeros que ocurre antes de que un paso de terminación detenga el proceso. Los polímeros resistentes con masas moleculares altas resultan de las condiciones que favorecen el crecimiento rápido de la cadena y minimizan los pasos de terminación. Con el tiempo, la reacción en cadena se detiene por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente porque se acaba el monómero.

MECANISMO 26-1 Polimerización por radicales libres

Paso de iniciación: el iniciador forma un radical que reacciona con el monómero para comenzar la cadena.



Paso de propagación: se adiciona a la cadena otra molécula de monómero.

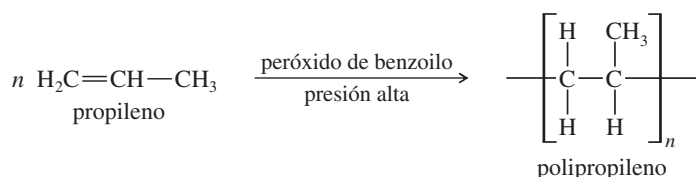
**PROBLEMA 26-1**

Muestre el intermediario que resultaría si se adicionara la cadena en crecimiento al otro extremo del enlace doble del estireno. Explique por qué el polímero final tiene grupos fenilos sustituidos en cualquier otro átomo de carbono en vez de distribuidos de manera aleatoria.

El etileno y el propileno también se polimerizan por medio de la polimerización por crecimiento de cadena por radicales libres. Con el etileno, los radicales libres intermediarios son menos estables, por lo que se requieren condiciones de reacción más fuertes. El etileno se polimeriza por lo regular por medio de radicales libres iniciadores a presiones de 3000 atm y a temperaturas de 200 °C, aproximadamente. El producto, llamado *polietileno de baja densidad*, es el material que se usa por lo general en las bolsas de polietileno.

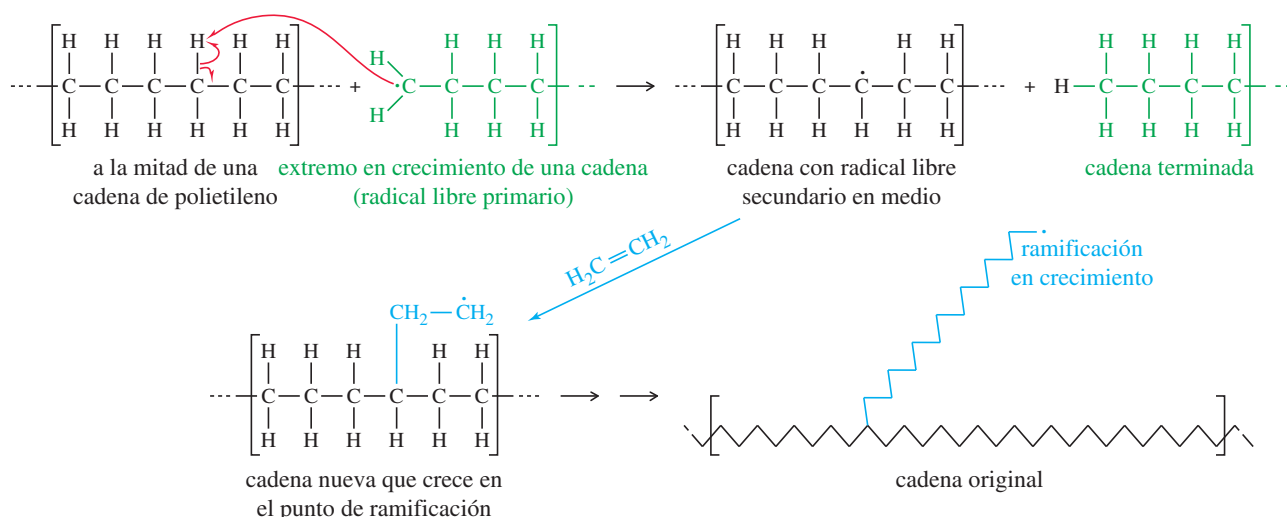
PROBLEMA 26-2

Proponga un mecanismo para la reacción de las primeras tres unidades de propileno en la polimerización del propileno en presencia de peróxido de benzoilo.



En presencia de nutrientes limitados, puede inducirse a que las bacterias formen polihidroxibutiratos y valeratos, los cuales se procesan en un copolímero conocido como Biopol™. El Biopol™ tiene propiedades similares a las del polipropileno, pero es biodegradable y se obtiene de fuentes distintas al petróleo.

Ramificación de la cadena por la abstracción de hidrógeno El polietileno de baja densidad es blando y endeble debido a que tiene una estructura amorfa altamente ramificada. (El polietileno de alta densidad, explicado en la sección 26-4, es mucho más resistente debido a la estructura ordenada de las cadenas de polímero lineales no ramificadas.) La ramificación de la cadena en el polietileno de baja densidad resulta de la abstracción de un átomo de hidrógeno a la mitad de una cadena por medio del radical libre en el extremo de una cadena. Una nueva cadena crece del punto del radical libre a la mitad de la cadena. La figura 26-1 muestra la abstracción de un hidrógeno de una cadena de polietileno y el primer paso en el crecimiento de una cadena ramificada en ese punto.



■ FIGURA 26-1

Ramificación de la cadena en la polimerización por radicales. La ramificación de la cadena ocurre cuando el extremo en crecimiento de una cadena abstrae un átomo de hidrógeno a la mitad de una cadena. Crece una nueva ramificación de la cadena en ese punto.

PROBLEMA 26-3

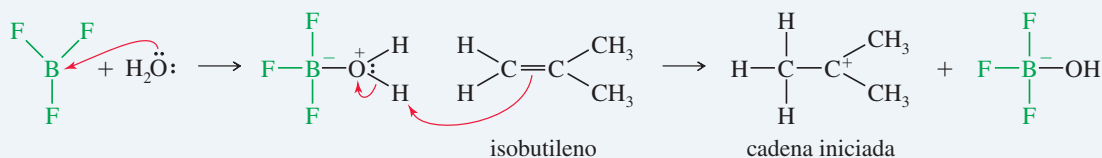
Dé un mecanismo, usando la figura 26-1 como guía, que muestre la ramificación de la cadena durante la polimerización por radicales libres del estireno. Hay dos tipos de hidrógenos alifáticos en la cadena de poliestireno. ¿Qué hidrógeno es más probable que se abstraiga?

26-2B Polimerización catiónica

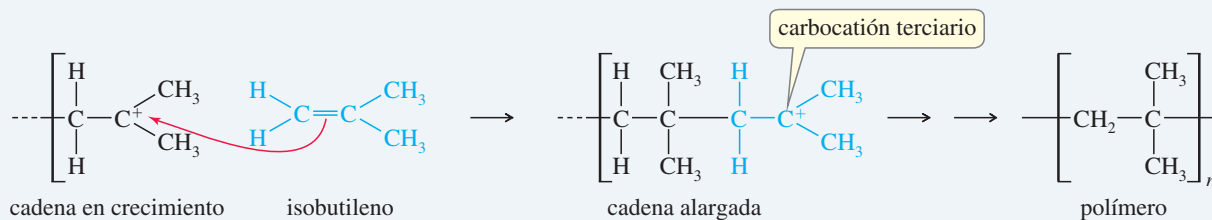
La **polimerización catiónica** ocurre por medio de un mecanismo similar al proceso por radicales libres, excepto que involucra carbocationes intermediarios. Se emplean catalizadores ácidos fuertes para iniciar la polimerización catiónica. El BF_3 es un catalizador muy efectivo que requiere una traza de agua o metanol como co-catalizador. Aun cuando se sequen con cuidado los reactivos, existe suficiente agua para el primer paso de iniciación del mecanismo que aparece en el mecanismo 26-2.

MECANISMO 26-2 Polimerización catiónica

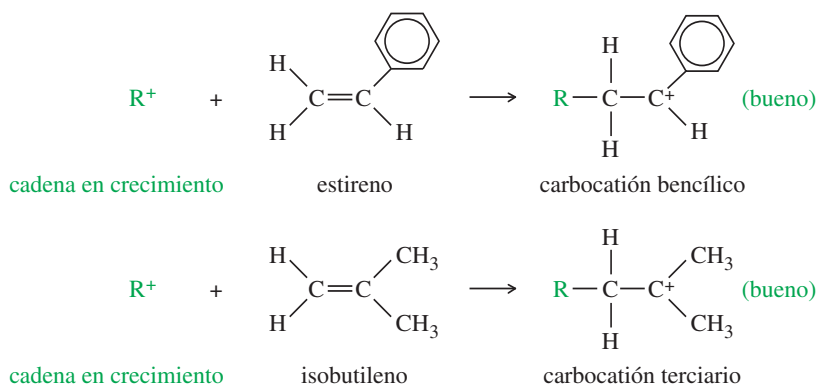
Paso de iniciación: el catalizador ácido protona el monómero, iniciando la cadena.



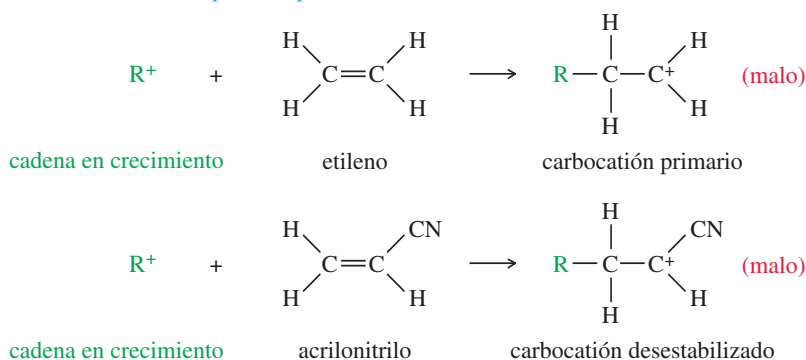
Paso de propagación: se adiciona al extremo catiónico de la cadena otra molécula de monómero.



Buenos monómeros para la polimerización catiónica



Monómeros malos para la polimerización catiónica



■ FIGURA 26-2

La polimerización catiónica requiere carbocationes intermediarios relativamente estables.

Una diferencia principal entre la polimerización catiónica y por radicales libres es que el proceso catiónico necesita un monómero que forme un carbocatión relativamente estable cuando reacciona con el extremo catiónico de la cadena en crecimiento. Algunos monómeros forman intermediarios más estables que otros. Por ejemplo, el estireno y el isobutileno experimentan la polimerización catiónica con facilidad, mientras que el etileno y el acrilonitrilo no se polimerizan bien en estas condiciones. La figura 26-2 compara los intermediarios involucrados en estas polimerizaciones catiónicas.

PROBLEMA 26-4

El mecanismo dado para la polimerización catiónica del isobutileno (mecanismo 26-2) muestra que todas las moléculas de monómero se adicionan con la misma orientación, formando un polímero con grupos metilo en átomos de carbono alternados de la cadena. Explique por qué las moléculas de isobutileno no se adicionan con la orientación opuesta.

PROBLEMA 26-5

Sugiera cuál de los siguientes monómeros podría polimerizarse bien al tratarlo con BF_3 .

- (a) cloruro de vinilo (b) acetato de vinilo (c) α -cianoacrilato de metilo

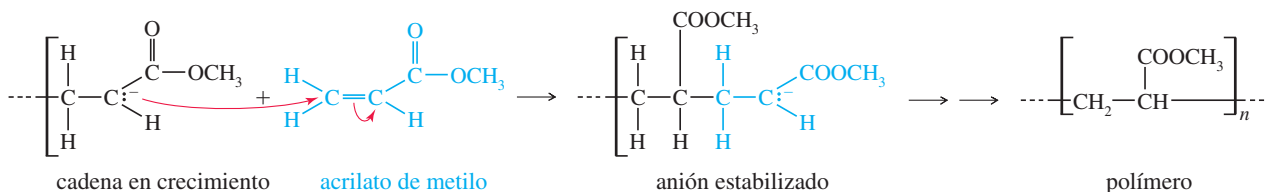
PROBLEMA 26-6

La ramificación de la cadena ocurre en la polimerización catiónica al igual que lo hace en la polimerización por radicales libres. Proponga un mecanismo que muestre cómo ocurre la ramificación en la polimerización catiónica del estireno. Sugiera por qué el isobutileno podrá ser un mejor monómero para la polimerización catiónica que el estireno.

26-2C Polimerización aniónica

La **polimerización aniónica** se lleva a cabo a través de carbaniones intermediarios. La polimerización aniónica efectiva requiere un monómero que forme un carbanión estabilizado cuando reacciona con el extremo aniónico de la cadena en crecimiento. Un buen monómero para la polimerización aniónica debe contener al menos un grupo atractor de densidad electrónica fuerte como un grupo carbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro. La siguiente reacción muestra el paso de crecimiento de la cadena en la polimerización del acrilato de metilo. Observe que el paso de crecimiento de la cadena de una polimerización aniónica es simplemente una adición conjugada a un aceptor de Michael (sección 22-18).

Paso de crecimiento de la cadena en la polimerización aniónica



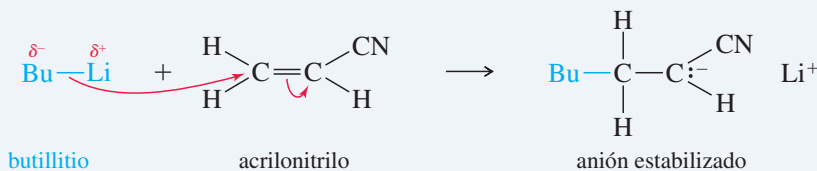
PROBLEMA 26-7

Dibuje las formas de resonancia importantes del anión estabilizado formado en la polimerización aniónica del acrilato de metilo.

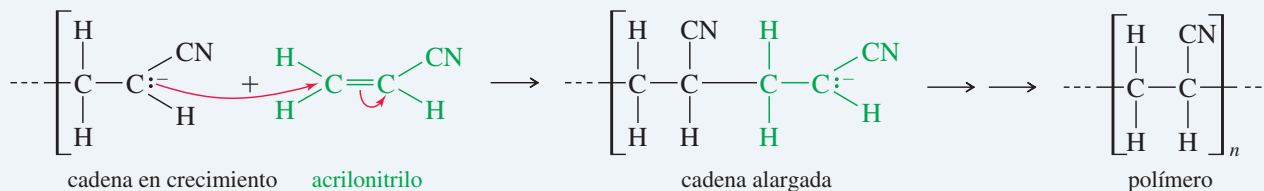
La polimerización aniónica por lo general es iniciada por un reactivo parecido a un carbanión fuerte como un organolitio o un reactivo de Grignard. La adición conjugada del iniciador a una molécula de monómero inicia el crecimiento de la cadena. En las condiciones de polimerización, no hay una buena fuente de protones disponible y muchas unidades de monómero reaccionan antes de que el carbanión se protone. El mecanismo 26-3 muestra una polimerización aniónica inicializada por butillitio del acrilonitrilo para formar Orlón®.

MECANISMO 26-3 Polimerización aniónica

Paso de iniciación: se adiciona al monómero el iniciador para formar un anión.

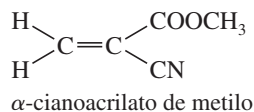


Paso de propagación: se adiciona a la cadena otra molécula de monómero.



PROBLEMA 26-8

El α -cianoacrilato de metilo ("Súper" pegamento) se polimeriza con facilidad, incluso por medio de bases débiles. Dibuje un mecanismo para su polimerización catalizada por una base y explique por qué esta polimerización se efectúa con tanta rapidez y facilidad.



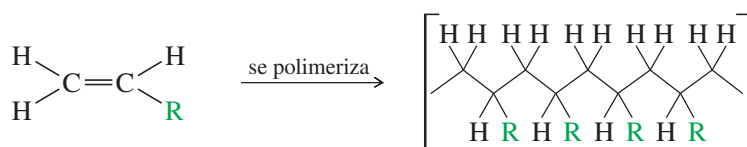
PROBLEMA 26-9

La ramificación de la cadena no es tan común con la polimerización aniónica como lo es con la polimerización por radicales libres y con la polimerización catiónica.

- (a) Proponga un mecanismo para la ramificación de la cadena en la polimerización del acrilonitrilo.
 (b) Compare las estabidades relativas de los intermediarios en este mecanismo con los que derivó para la ramificación de la cadena en la polimerización catiónica del estireno (problema 26-6).
 Explique por qué la ramificación de la cadena es menos común en la polimerización aniónica.

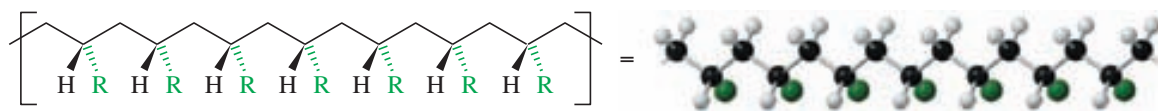
26-3**Estereoquímica de los polímeros**

La polimerización por crecimiento de cadena de los alquenos por lo general forma un arreglo de enlace cabeza a cola, con algún o algunos sustituyentes apareciendo en carbonos alternados de la cadena de polímero. Este arreglo de enlace se muestra aquí para un polialqueno genérico. Aunque el esqueleto del polímero se une por medio de enlaces sencillos (y puede experimentar cambios conformacionales) se muestra en la conformación anti más estable.

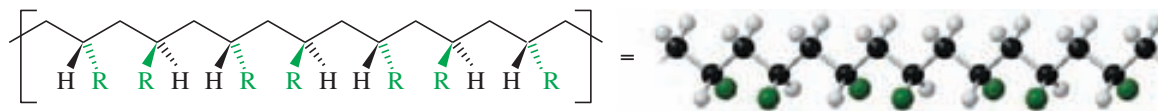


La estereoquímica de los grupos laterales (R) en el polímero tiene un efecto importante sobre las propiedades del polímero. El polímero tiene muchos centros de quiralidad, lo que eleva la posibilidad de millones de estereoisómeros. Los polímeros se agrupan en tres clases, de acuerdo con su estereoquímica predominante. Si los grupos laterales están en el mismo lado del esqueleto del polímero, al polímero se le llama **isotáctico** (del griego *iso*, que significa “mismo” y *tactic*, que significa “orden”). Si los grupos laterales se alternan de un lado al otro, al polímero se le llama **sindiotáctico** (del griego que significa “orden alternado”). Si los grupos laterales ocurren de manera aleatoria en cualquier lado del esqueleto del polímero, al polímero se le llama **atáctico** (del griego que significa “sin orden”). En la mayoría de los casos, los polímeros isotácticos y sindiotácticos tienen resistencia, claridad y propiedades térmicas mejoradas sobre la forma atáctica del polímero. La figura 26-3 muestra estos tres tipos de polímeros.

Un polímero isotáctico (grupos laterales en el mismo lado del esqueleto)



Un polímero sindiotáctico (grupos laterales en lados alternados del esqueleto)



Un polímero atáctico (grupos laterales en lados aleatorios del esqueleto)

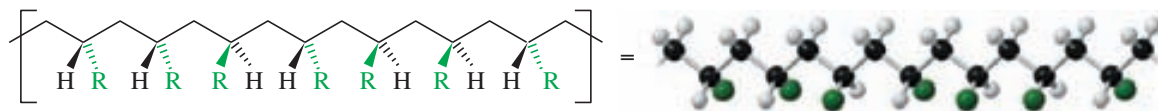


FIGURA 26-3

Los tres tipos estereoquímicos de los polímeros de adición.

PROBLEMA 26-10

Dibuje las estructuras del poliestireno isotáctico poli(acrilonitrilo) y sindiotáctico.

26-4

Control estereoquímico de la polimerización; catalizadores de Ziegler-Natta

Para cualquier polímero particular, las tres formas estereoquímicas tienen propiedades distintas. En la mayoría de los casos, los polímeros isotácticos y sindiotácticos estereorregulares son más resistentes y rígidos debido a su mayor cristalinidad (un arreglo de empaquetamiento regular). Las condiciones usadas para la polimerización con frecuencia controlan la estereoquímica del polímero. Las polimerizaciones aniónica son las más estereoselectivas; por lo general forman polímeros isotácticos o sindiotácticos, dependiendo de la naturaleza del grupo lateral. Las polimerizaciones catiónicas con frecuencia son estereoselectivas, dependiendo de los catalizadores y las condiciones usadas. La polimerización por radicales libres es casi aleatoria, resultando en polímeros atácticos ramificados.

En 1953, Karl Ziegler y Giulio Natta descubrieron que los iniciadores de aluminio-titanio catalizan la polimerización de alquenos, con dos ventajas importantes sobre los demás catalizadores:

1. La polimerización es muy estereoselectiva. Puede producirse la forma isotáctica o la forma sindiotáctica, por medio de la selección del catalizador de Ziegler-Natta apropiado.
2. Debido a que los intermediarios son estabilizados por el catalizador, ocurre muy poca abstracción de hidrógeno. Los polímeros resultantes son casi lineales sin ramificaciones.

Un **catalizador de Ziegler-Natta** es un complejo organometálico que con frecuencia contiene titanio y aluminio. Un catalizador común se forma adicionado una disolución de TiCl_4 (cloruro de titanio (IV)) a una disolución de $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Al}$ (triethyl aluminio). Esta mezcla se “añeja” calentándola por alrededor de una hora. La estructura precisa del catalizador activo se desconoce, pero el átomo de titanio parece formar un complejo con la cadena del polímero en crecimiento y una molécula del monómero. El monómero se une al extremo de la cadena (el cual permanece formando un complejo con el catalizador), dejando al átomo de titanio con un sitio libre para la formación del complejo de la siguiente molécula de monómero.

Con un catalizador de Ziegler-Natta, puede producirse un *polietileno de alta densidad* (o polietileno *lineal*) casi sin ramificaciones y con mucho más resistencia que el polietileno común de baja densidad. Se producen muchos otros polímeros con propiedades mejoradas usando los catalizadores de Ziegler-Natta. En 1963, Ziegler y Natta recibieron el premio Nobel por su trabajo, el cual ha revolucionado la industria de los polímeros en sólo diez años.

26-5

Cauchos naturales y sintéticos

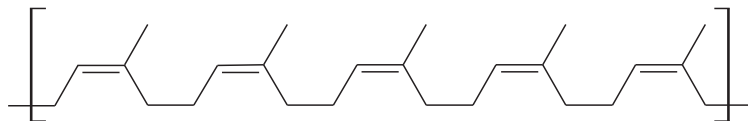
El caucho natural se aísla a partir de un fluido blando, llamado **látex**, que emana de los cortes en la corteza del *Hevea brasiliensis*, el árbol de caucho sudamericano. Muchas otras plantas también segregan este polímero. El nombre **caucho** lo usó por primera vez Joseph Priestly, quién empleó el material crudo para “borrar” errores en su escritura con lápiz. El caucho natural es blando y pegajoso. Un empresario escocés llamado Charles Macintosh descubrió que el caucho formaba un buen recubrimiento a prueba de agua para impermeables. Sin embargo, el caucho natural no es resistente o elástico por lo que sus usos son limitados a ropa a prueba de agua y otros materiales resistentes.

Estructura del caucho natural Como muchos otros productos de plantas, el caucho natural es un terpeno compuesto por unidades de isopreno (sección 25-8). Si imaginamos la alineación de muchas moléculas de isopreno en la conformación *s-cis*, y se mueven pares de electrones como se muestra en la siguiente figura, produciríamos una estructura similar a la del caucho natural. Este polímero resulta de la adición 1,4 a cada molécula de isopreno, con todos los enlaces dobles en configuración *cis*. Otro nombre para el caucho natural es *cis*-1,4-poliisopreno.

Polimerización propuesta de unidades de isopreno



Caucho natural



Los enlaces dobles *cis* en el caucho natural lo fuerzan a adoptar una conformación torcida que puede estirarse y seguir regresando a su estructura torcida más corta cuando se libera la tensión aplicada. Desafortunadamente, cuando se estira una masa de caucho natural, las cadenas se deslizan entre sí y el material se divide. Éste es el porqué no es adecuado el caucho natural para usos que requieren resistencia y durabilidad.

Vulcanización: Enlazamiento cruzado del caucho En 1839, Charles Goodyear dejó caer de manera accidental una mezcla de caucho natural y azufre en un estufa caliente. Se sorprendió al descubrir que el caucho se había vuelto resistente y elástico. Este descubrimiento condujo al proceso que Goodyear llamó **vulcanización**, en honor al dios romano del fuego y el volcán (Vulcano). El caucho vulcanizado tiene una dureza y una elasticidad mucho mayores que el caucho natural. Soporta temperaturas relativamente altas sin ablandarse y permanece elástico y flexible cuando se enfría.

La vulcanización también permite la fundición de formas complicadas como los neumáticos de caucho. El caucho natural es como una masilla y se mezcla fácilmente con azufre, y se forma alrededor del cordón del neumático y se coloca en un molde. El molde se cierra y se calienta, y la masa viscosa de la cuerda y el caucho se vulcanizan en una carcasa de neumático resistente y elástica.

A un nivel molecular, la vulcanización ocasiona el enlazamiento cruzado de las cadenas de *cis*-1,4-poliisopreno a través de enlaces disulfuro (—S—S—), de manera similar a los puentes en la cistina que enlazan los péptidos (sección 24-8C). En el caucho vulcanizado, las cadenas de polímero se enlazan entre sí, por lo que ya no pueden deslizarse entre ellas. Cuando se tensiona el material, las cadenas se estiran pero el enlazamiento cruzado evita que se rompan. Cuando se libera la tensión, las cadenas regresan a sus conformaciones torcidas acortadas a medida que el caucho se vuelve a encajar. La figura 26-4 muestra la estructura del caucho antes y después de la vulcanización.

El caucho puede prepararse con una gran variedad de propiedades físicas controlando la cantidad de azufre usado en la vulcanización. El caucho bajo en azufre, preparado con alrededor de 1 a 3 por ciento de azufre, es blando y elástico. Es bueno para ligas y cámaras de aire. El caucho medio en azufre (alrededor de 3 a 10 por ciento de azufre) es un poco más duro, pero sigue siendo flexible, produciendo buenos neumáticos. Al caucho alto en azufre (20 a 30 por ciento de azufre) se le llama *caucho duro* y alguna vez se usó como un plástico sintético duro.



Látex blanco que gotea de los cortes en la corteza de un árbol de caucho en una plantación en Malasia.

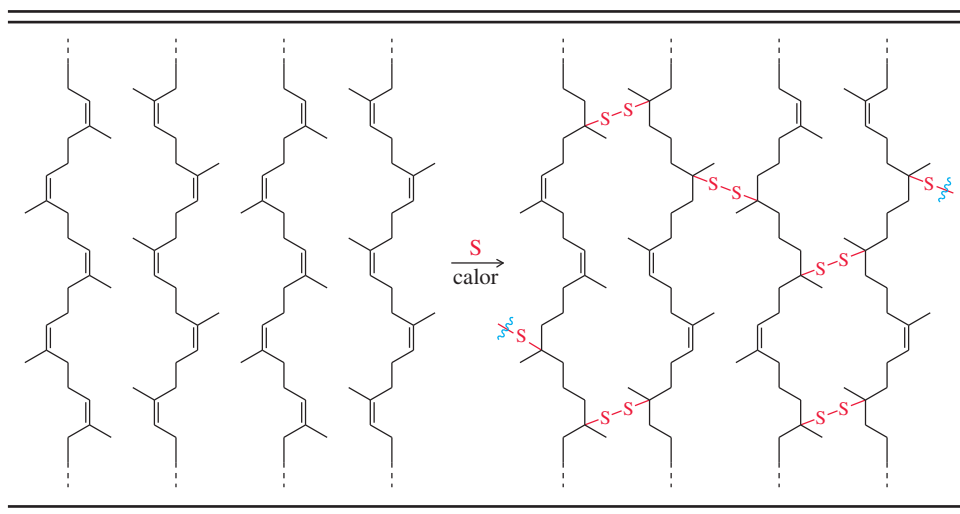


FIGURA 26-4

El caucho vulcanizado tiene enlaces cruzados de disulfuro entre las cadenas de poliisopreno. El enlazamiento cruzado forma un material más resistente y elástico que no se divide cuando se estira.

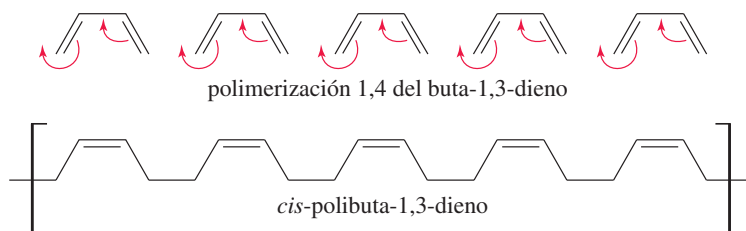


Wallace Carothers, inventor del nailon, estira una pieza de caucho sintético en su laboratorio en la compañía DuPont.

PROBLEMA 26-11

- Dibuje la estructura de la gutapercha, un caucho natural con todos sus enlaces dobles en la configuración *trans*.
- Sugiera por qué la gutapercha no es muy elástica, aun cuando se vulcanice.

Caucho sintético Existen varias formulaciones distintas para los **cauchos sintéticos**, pero la más sencilla es un polímero del buta-1,3-dieno. Los catalizadores de Ziegler-Natta especializados pueden producir polímeros de buta-1,3-dieno donde ha ocurrido una adición 1,4 en cada unidad de butadieno y los enlaces dobles restantes son *cis*. Este polímero tiene propiedades similares a las del caucho natural y puede vulcanizarse de la misma manera.

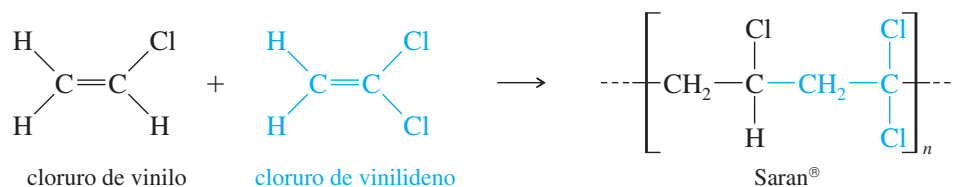


26-6

Copolímeros de dos o más monómeros

Todos los polímeros que hemos explicado son **homopolímeros**, polímeros conformados por unidades de monómero idénticas. Muchos materiales poliméricos son **copolímeros**, conformados por la polimerización de dos o más monómeros distintos entre sí. En muchos casos, los monómeros se eligen de tal manera que se adicionen de manera selectiva en una forma alternada. Por ejemplo, cuando se induce a que se polimerice una mezcla de cloruro de vinilo y cloruro de vinilideno (1,1-dicloroetileno), la cadena en crecimiento se adiciona de manera preferencial al monómero que *no* está en el extremo de la cadena. Esta reacción selectiva forma el copolímero alternado *Saran*[®], usado como una película para envolver alimentos.

Reacción general



Se pueden combinar tres o más monómeros para formar polímeros con propiedades deseadas. Por ejemplo, el acrilonitrilo, el butadieno y el estireno se polimerizan para formar el plástico ABS, un material resistente, duro y flexible usado en los parachoques, cascos protectores y otros artículos que deben soportar impactos fuertes.

PROBLEMA 26-12

El isobutileno y el isopreno se copolimerizan para formar “caucho de butilo”. Dibuje la estructura de la unidad de repetición en el caucho de butilo, suponiendo que los dos monómeros se alternan.

26-7

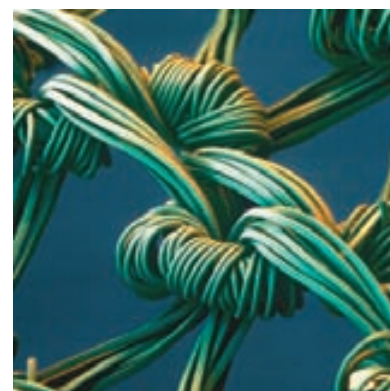
Polímeros de condensación

Los polímeros de condensación resultan de la formación de enlaces de éster o amida entre moléculas difuncionales. A la reacción se le llama polimerización por **crecimiento por pasos**. Dos moléculas de monómero cualesquiera pueden reaccionar para formar un dímero, los dímeros pueden condensarse para formar tetrámeros y así sucesivamente. Cada condensación es un *paso* individual en el crecimiento del polímero y no hay reacción en cadena. Se conocen muchos tipos de polímeros de condensación. Explicamos los cuatro tipos más comunes: poliamidas, poliésteres, policarbonatos y poliuretanos.

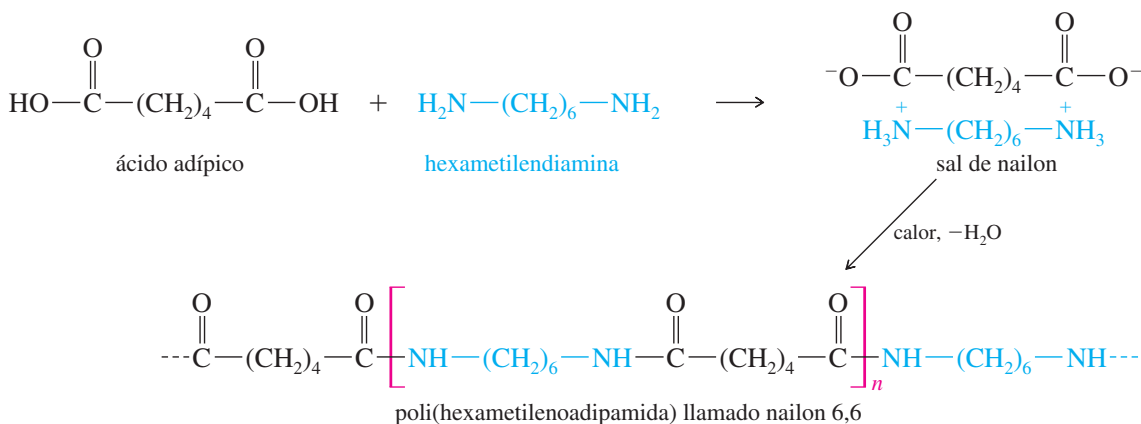
26-7A Poliamidas: nailon

Cuando Wallace Carothers de DuPont inventó el nailon en 1935, abrió la puerta a una nueva era de fibras y textiles. En ese entonces, el hilo usado para la ropa estaba hecho de hilado de fibras de animales y plantas. Estas fibras se mantenían juntas por la fricción o el ajuste del tamaño, pero eran débiles y sujetas al desenredado y al podrido. La seda (una proteína) era la fibra más resistente conocida en ese tiempo y Carothers razonó que un polímero unido por enlaces de amida podría aproximarse a la resistencia de la seda. El nailon probó ser un tipo completamente nuevo de fibra, con una resistencia y durabilidad notables. Puede fundirse y extruirse en una fibra continua y resistente, y no se pudre. El hilado de fibras de nailon continuas es mucho más resistente que los materiales naturales que puede hacerse mucho más delgado. La disponibilidad de este hilo resistente y delgado hace posible cuerdas más resistentes, telas transparentes y medias para mujer casi invisibles a las que se les llama “nailons”.

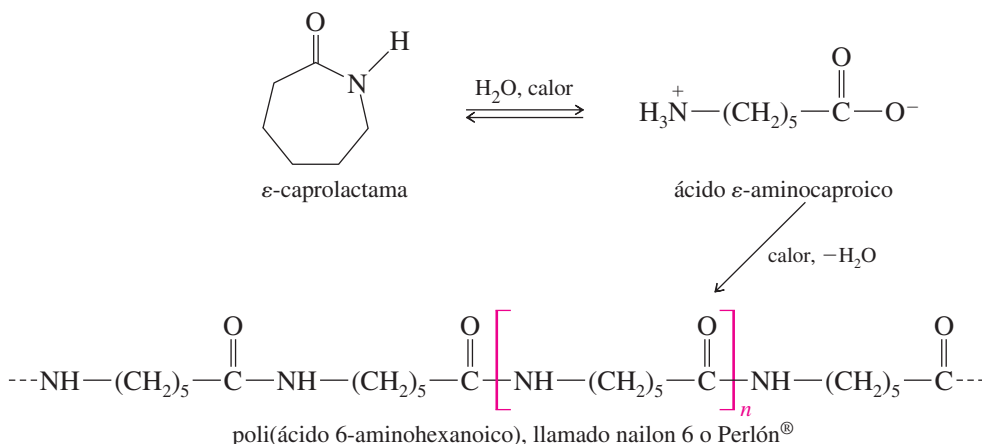
El **nailon** es el nombre común para las poliamidas. Las **poliamidas** por lo general se preparan a partir de reacciones de diácidos con diaminas. A la poliamida más común se le llama nailon 6,6 debido a que se prepara por medio de la reacción de un diácido de seis carbonos (ácido adípico) con una diamina de seis carbonos. A la diamina de seis carbonos, llamada de manera sistemática *hexano-1,6-diamina*, se le llama de manera común *hexametilendiamina*. Cuando el ácido adípico se mezcla con la hexametilendiamina, una reacción de transferencia de protones forma un sólido blanco llamado *sal de nailon*. Cuando la sal de nailon se calienta a 250 °C, el agua se elimina como gas y resulta en nailon fundido. El nailon fundido se moldea en una forma sólida o se extrúe a través de un hilador para producir una fibra.



Micrografía electrónica de barrido del material en una media de nailon. Las medias transparentes requieren fibras largas y continuas de diámetro pequeño y gran resistencia. (Magnificación de 150X).



El nailon también puede prepararse a partir de un monómero sencillo que tiene un grupo amino en un extremo y un ácido en el otro. Esta reacción es similar a la polimerización de los α -aminoácidos para formar proteínas. El nailon 6 es un polímero de este tipo, hecho a partir de un aminoácido de seis carbonos: el ácido 6-aminohexanoico (ácido ϵ -aminocaproico). Esta síntesis comienza con la ϵ -caprolactama. Cuando se calienta la caprolactama con una traza de agua, parte de ésta se hidroliza al aminoácido libre. El calentamiento continuo forma la condensación y la polimerización al nailon 6 fundido. El nailon 6 (también llamado *Perlón*®) se usa para fabricar fibras resistentes y flexibles para cuerdas y cables de neumáticos.



Armadura corporal de Kevlar® que funciona “atrapando” una bala en una red de tejidos multicapa. La resistencia extraordinaria del Kevlar evita que las fibras se rasguen y corten, lo que permite que las fibras tensionadas absorban y dispersen el impacto a las demás fibras en la tela.

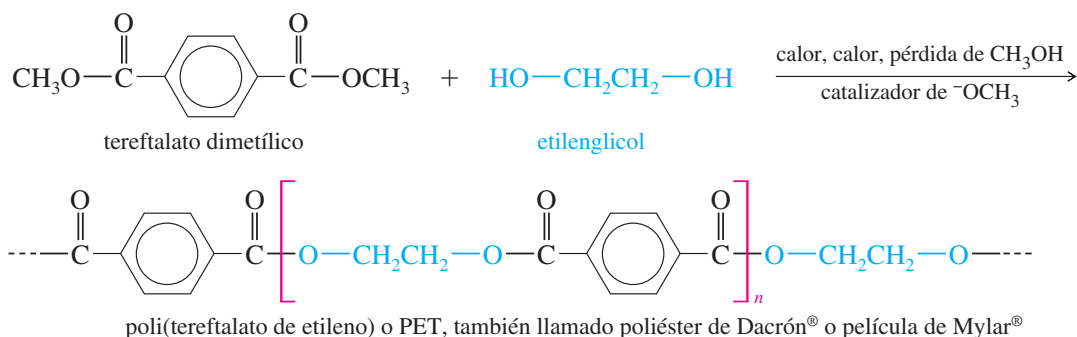
PROBLEMA 26-13

- (a) El *Nomex*[®], un tejido firme y resistente al fuego, es una poliamida formada a partir del ácido *meta*-ftálico y de *meta*-diaminobenceno. Dibuje la estructura del *Nomex*[®].
- (b) El *Kevlar*[®], hecho a partir de ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico) y de *para*-diaminobenceno, se usa en la fabricación de cuerdas de neumáticos y chalecos antibalas. Dibuje la estructura del *Kevlar*[®].

26-7B Poliésteres

La introducción de fibras de **poliéster** ha traído cambios importantes en la manera en que cuidamos nuestra vestimenta. Casi todas las telas modernas que no se arrugan deben su comportamiento libre de arrugas al poliéster, con frecuencia mezclado con otras fibras. Estas mezclas de poliésteres han reducido o eliminado la necesidad de almidonar y planchar la ropa para lograr una superficie libre de arrugas que conserve su forma.

El poliéster más común es el *Dacrón*[®], el polímero del ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico o ácido benceno-1,4-dicarboxílico) con etilenglicol. En principio, este polímero podía prepararse mezclando el diácido con el glicol y calentando la mezcla para eliminar el agua. Sin embargo, en la práctica se obtiene un producto mejor usando un proceso de transesterificación (sección 21-5). El éster dimetílico del ácido tereftálico se calienta a alrededor de 150 °C con el etilenglicol. El metanol se libera como un gas, que conduce a la reacción de finalización. El producto fundido se hila en fibra de *Dacrón*[®] o se funde en película de *Mylar*[®].



La fibra de *Dacrón*[®] se usa para fabricar tejidos y cuerdas de neumáticos, y la película de *Mylar*[®] se usa para fabricar cintas de grabado magnéticas. La película de *Mylar*[®] es firme, flexible y resistente a la degradación ultravioleta. El *Mylar*[®] aluminizado se usó para fabricar los satélites Echo, globos enormes que se pusieron en órbita alrededor de la Tierra como reflectores gigantes a principios de la década de 1960. El poli(tereftalato de etileno) también se moldea por soplado para fabricar botellas de refresco de plástico que se venden por miles de millones cada año.

PROBLEMA 26-14

El poliéster *Kodel*[®] se forma por medio de la transesterificación del tereftalato dimetílico con 1,4-di-(hidroximetil)ciclohexano. Dibuje la estructura del *Kodel*[®].

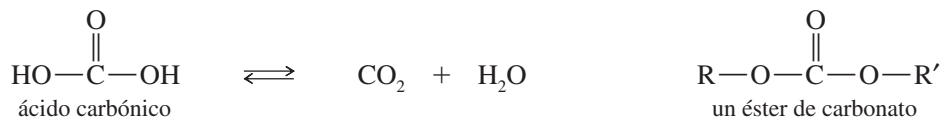
PROBLEMA 26-15

La resina *Gliptal*[®] forma matrices de polímero sólidas y resistentes para partes electrónicas. El *Gliptal*[®] se prepara a partir del ácido tereftálico y glicerol. Dibuje la estructura del *Gliptal*[®] y explique su resistencia y rigidez notables.

Un poliéster de la ϵ -caprolactona se usa para fabricar materiales bioabsorbibles para su uso en el cuerpo. Por ejemplo, el hilo para puntos de sutura quirúrgicos puede prepararse a partir de la poli(ϵ -caprolactona).

26-7C Policarbonatos

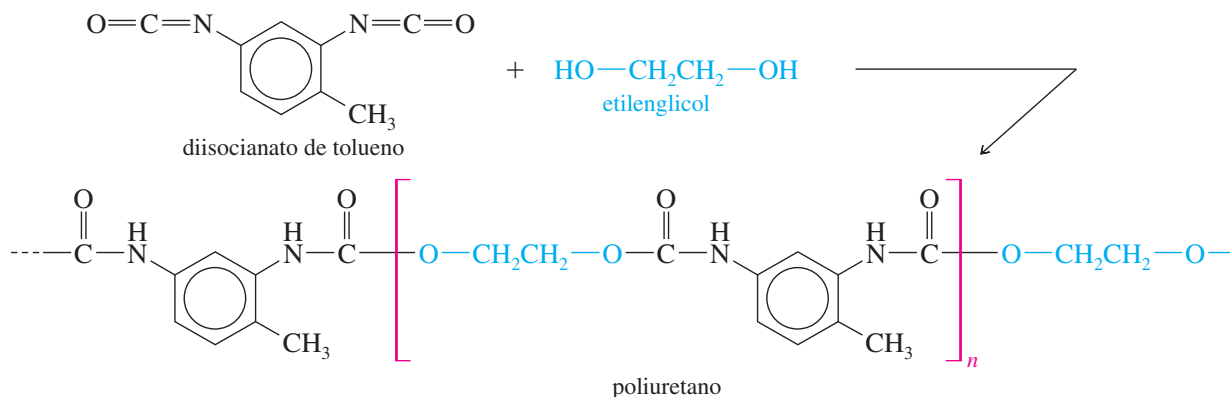
Un *éster de carbonato* es simplemente un éster del ácido carbónico. El ácido carbónico existe en equilibrio con dióxido de carbono y agua, pero sus ésteres son bastante estables (sección 21-16).



PROBLEMA 26-18

Proponga un mecanismo para la reacción del isocianato de fenilo con etanol.

Un **poliuretano** resulta cuando reacciona un diol con un diisocianato, un compuesto con dos grupos isocianato. El compuesto mostrado a continuación, llamado de manera común *diisocianato de tolueno*, se usa con frecuencia para la preparación de poliuretanos. Cuando se adiciona etilenglicol u otro diol al diisocianato de tolueno, una condensación rápida forma el poliuretano. Los líquidos con baja temperatura de ebullición como el butano se adicionan con frecuencia a la mezcla de reacción. El calor liberado por la polimerización vaporiza al líquido volátil, produciendo burbujas que convierten al polímero viscoso en una masa espumosa de espuma de poliuretano.

**PROBLEMA 26-19**

Explique por qué la adición de una cantidad pequeña de glicerol a la mezcla de polimerización forma una espuma de uretano más rígida.

PROBLEMA 26-20

Dé la estructura del poliuretano formado por la reacción de diisocianato de tolueno con bisfenol A.

26-8

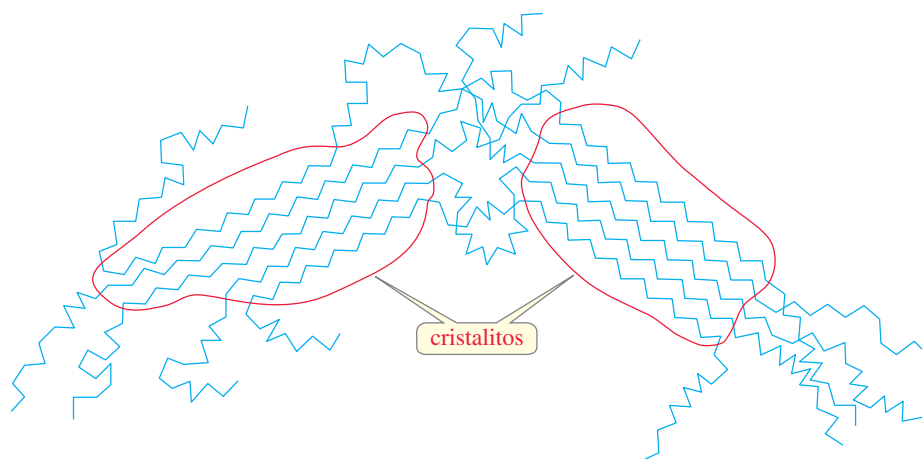
Estructura y propiedades de los polímeros

Aunque los polímeros son moléculas muy grandes, podemos explicar sus propiedades químicas y físicas en términos de lo que ya conocemos acerca de las moléculas más pequeñas. Por ejemplo, cuando vierte una base sobre sus pantalones de poliéster, la tela se debilita debido a que la base hidroliza algunos de los enlaces de éster. Las propiedades físicas de los polímeros también pueden explicarse usando conceptos que ya hemos estudiado. Aunque los polímeros no se cristalizan o funden tanto como las moléculas más pequeñas, podemos detectar regiones cristalinas en un polímero y podemos medir la temperatura a la que se funden estos *cristalitos*. En esta sección, consideramos de manera breve algunos de los aspectos importantes de la cristalinidad y el comportamiento térmico de los polímeros.

26-8A Cristalinidad de los polímeros

Los polímeros rara vez forman cristales grandes característicos de otros compuestos orgánicos, pero muchos forman regiones cristalinas microscópicas llamadas **cristalitos**. Un polímero altamente regular que se empaqueta bien en una red cristalina será altamente cristalino y, por lo general, será más denso, resistente y rígido que un polímero similar con un grado de **cristalinidad** menor. La figura 26-5 muestra cómo se arreglan las cadenas de polímeros en líneas paralelas en áreas cristalinas dentro de un polímero.

El polietileno proporciona un ejemplo de cómo la cristalinidad afecta las propiedades físicas de un polímero. La polimerización por radicales libres forma un polietileno de baja densidad altamente ramificado que forma cristalitos muy pequeños debido a que la ramificación aleatoria de la cadena destruye la regularidad de los cristalitos. Un polietileno de alta densidad



■ FIGURA 26-5

Los cristalitas son un área de la estructura cristalina dentro de la gran masa de un polímero sólido.

no ramificado se prepara usando un catalizador de Ziegler-Natta. La estructura *lineal* del material de alta densidad se empaqueta con mayor facilidad en una red cristalina, por lo que forma cristalitas más grandes y resistentes. Decimos que el polietileno de alta densidad tiene un grado de cristalinidad mayor y, por tanto, es más denso, resistente y rígido que el polietileno de baja densidad.

La estereoquímica también afecta la cristalinidad de un polímero. Los polímeros isotácticos y sindiotácticos estereorregulares por lo general son más cristalinos que los polímeros atácticos. Al elegir con cuidado los catalizadores, podemos preparar un polímero lineal con estereoquímicas isotáctica o sindiotáctica.

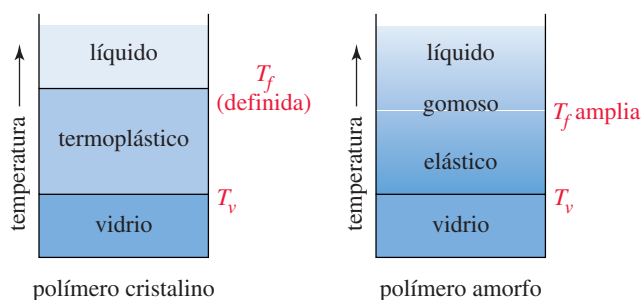
26-8B Propiedades térmicas

A temperaturas bajas, los polímeros de cadena larga son vidrios. Son sólidos e inflexibles, y un impacto fuerte ocasiona que se fracturen. A medida que se eleva la temperatura, el polímero pasa a través de una **temperatura de transición vítrea**, abreviada T_v . Arriba de la T_v , un polímero altamente cristalino se vuelve flexible y moldeable. Decimos que es un **termoplástico** debido a que la aplicación de calor lo hace plástico (moldeable). A medida que se eleva más la temperatura, el polímero alcanza la **temperatura de fusión cristalina**, abreviada T_f . A esta temperatura, los cristalitas se funden y las moléculas individuales pueden deslizarse entre sí.

Arriba de la T_f , el polímero es un líquido viscoso y puede extruirse a través de hiladoras para formar fibras. Las fibras se enfrían de inmediato en agua para formar cristalitas y después se estiran (hilan) para orientar los cristalitas a lo largo de la fibra, incrementando su resistencia.

Los polímeros de cadena larga con cristalinidad baja (llamados **polímeros amorfos**) se vuelven como hule cuando se calientan arriba de la temperatura de transición vítrea. Al calentarse más crecen gomosos y menos sólidos hasta que se vuelven líquidos viscosos sin puntos de fusión definidos. La figura 26-6 compara las propiedades térmicas de los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos.

Los fármacos a veces se encierran en polímeros solubles en agua para controlar la velocidad a la que se libera el fármaco. El polímero con el tiempo se descompone en el cuerpo a una velocidad predecible y libera de manera gradual el fármaco.



■ FIGURA 26-6

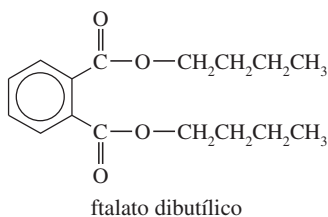
Los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos muestran propiedades físicas distintas cuando se calientan.

Estas transiciones de fase sólo aplican a los polímeros de cadena larga. Es más probable que los polímeros enlazados de manera cruzada sigan siendo como hule y puede que no se fundan hasta que la temperatura sea lo suficientemente alta para que el polímero comience a descomponerse.

26-8C Plastificantes

En muchos casos, un polímero tiene las propiedades deseables para un uso en particular, pero es muy quebradizo (debido a que su temperatura de transición vítrea (T_v) está arriba de la temperatura ambiente, o debido a que el polímero es altamente cristalino. En tales casos, la adición de un **plastificante** con frecuencia hace más flexible al polímero. Un plastificante es un líquido no volátil que se disuelve en el polímero, disminuyendo las atracciones entre las cadenas de polímero y permitiendo que se deslicen entre sí. El efecto general del plastificante es reducir la cristalinidad del polímero y disminuir su temperatura de transición vítrea (T_v).

El poli(cloruro de vinilo) es un ejemplo común de un polímero plastificado. La forma atáctica común tiene una T_v de alrededor de 80 °C, muy por arriba de la temperatura ambiente. Sin un plastificante, el “vinilo” es rígido y quebradizo. El ftalato dibutílico (vea la estructura a la izquierda) se adiciona al polímero para disminuir su temperatura de transición vítrea a alrededor de 0 °C. Este material plastificado es la película flexible y un tanto elástica en la que pensamos como impermeables, zapatos y e incluso botes inflables de vinilo. Sin embargo, el ftalato dibutílico es ligeramente volátil y se evapora de manera gradual. El vinilo plastificado blando pierde de manera gradual su plastificante y se vuelve duro y quebradizo.



26 Glosario

catalizador de Ziegler-Natta Cualquiera de los catalizadores que contienen complejos de titanio y aluminio, y que se utilizan en la polimerización por adición. Los catalizadores de Ziegler-Natta producen polímeros estereoregulares (isotácticos o sindiotácticos) en la mayoría de los casos. (p. 1230)

caucho Polímero natural aislado del **látex** que emana de los cortes en la corteza del árbol de caucho sudamericano. De manera alterna, los polímeros sintéticos con propiedades parecidas a las del caucho se les llaman **caucho sintético**. (p. 1230)

copolímero Polímero formado de dos o más monómeros distintos. (p. 1232)

cristalinidad Cantidad relativa del polímero que está incluido en cristalitas y los tamaños relativos de los cristalitas. (p. 1236)

cristalitas Regiones cristalinas microscópicas encontradas dentro de un polímero sólido debajo de la temperatura de fusión cristalina. (p. 1236)

homopolímero Polímero formado de unidades de monómero idénticas. (p. 1232)

monómero Una de las moléculas pequeñas que se enlazan entre sí para formar un polímero. (p. 1222)

nylon Nombre común para las poliamidas. (p. 1233)

plastificante Líquido no volátil que se adiciona a un polímero para hacerlo más flexible y menos quebradizo debajo de su temperatura de transición vítrea. De hecho, un plastificante reduce la cristalinidad de un polímero y disminuye la T_v . (p. 1238)

poliamida (nylon) Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de amida, de manera muy parecida a los enlaces peptídicos en una proteína. (p. 1233)

policarbonato Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de éster de carbonato. (p. 1234)

poliéster Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de éster de carboxilato. (p. 1234)

polimerización Proceso de enlazamiento de moléculas de monómero en un polímero. (p. 1222)

polimerización aniónica Proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un anión en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1228)

polimerización catiónica Proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un catión en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1226)

polimerización por radicales libres El proceso de formación de un polímero de adición por medio de la polimerización por crecimiento de cadena que involucra un radical libre en el extremo de la cadena en crecimiento. (p. 1223)

polímero Molécula grande compuesta por muchas unidades más pequeñas (monómeros) enlazadas entre sí. (p. 1222)

polímero amorfo Polímero de cadena larga con una cristalinidad baja. (p. 1237)

polímero atáctico Un polímero con los grupos laterales en sitios aleatorios del esqueleto del polímero. (p. 1229)

polímero de adición (polímero de crecimiento de cadena) Polímero que resulta de la adición rápida de una molécula a la vez a una cadena de polímero en crecimiento, por lo general con un intermediario reactivo (catión, radical o anión) en el extremo en crecimiento de la cadena. (p. 1222)

polímero de condensación (polímero de crecimiento por pasos) Polímero que resulta de la condensación (formación de un enlace con la pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. En una polimerización por condensación pueden condensarse dos moléculas cualesquiera, no necesariamente en el extremo de una cadena en crecimiento. (p. 1223)

polímero de crecimiento de cadena Vea **polímero de adición**. (p. 1223)

polímero de crecimiento por pasos Vea **polímero de condensación**. (p. 1223)

polímero isotáctico Polímero con todos los grupos laterales en el mismo lado del esqueleto de polímero. (p. 1229)

polímero sindiotáctico Polímero con los grupos laterales en lados alternados del esqueleto del polímero. (p. 1229)

poliuretano Polímero cuyas unidades de monómero de repetición se enlazan por medio de enlaces de uretano (éster de carbamato). (p. 1235)

temperatura de fusión cristalina (T_f) Temperatura a la que ocurre la fusión de los cristallitos en un polímero altamente cristalino. Arriba de la T_f , el polímero es un líquido viscoso. (p. 1237)

temperatura de transición vítrea (T_v) Temperatura arriba de la cual un polímero se vuelve elástico o flexible. (p. 1237)

termoplástico Polímero que se vuelve moldeable a una temperatura alta. (p. 1237)

vulcanización Calentamiento del caucho natural o sintético con azufre para formar enlaces cruzados de disulfuro. El enlazamiento cruzado añade durabilidad y elasticidad al caucho. (p. 1231)

Habilidades esenciales para resolver problemas del capítulo 26

1. Dar la estructura de un polímero, determinar si es un polímero de adición o de condensación, y determinar la estructura del(los) monómero(s).
2. Dar la estructura de uno o más monómeros, predecir si la polimerización se llevará a cabo para formar un polímero de adición o un polímero de condensación, y dar la estructura general de la cadena del polímero.
3. Usar mecanismos para explicar cómo se polimeriza un monómero en condiciones ácidas, básicas o por radicales libres. Para la polimerización por adición, considerar si el extremo reactivo de la cadena en crecimiento es más estable que un catión (condiciones ácidas), un anión (condiciones básicas) o radicales libres (iniciador de radicales). Para una polimerización por condensación, considerar el mecanismo de la reacción de crecimiento por pasos.
4. Predecir las características generales (resistencia, elasticidad, cristalinidad, reactividad química) de un polímero basado en su estructura y explicar cómo cambian sus características físicas a medida que se calienta a través de la T_v y la T_f .
5. Explicar cómo la ramificación por cadena, el enlazamiento cruzado y los plastificantes afectan las propiedades de los polímeros.
6. Comparar la estereoquímica de los polímeros isotácticos, sindiotácticos y atácticos. Explicar cómo puede controlarse la estereoquímica durante la polimerización y cómo afecta a las propiedades físicas del polímero.

Problemas de estudio

26-21 Defina cada término y dé un ejemplo.

- (a) polímero de adición
- (d) polímero atáctico
- (g) polimerización por radicales libres
- (j) polímero cristalino
- (m) plastificante
- (p) temperatura de transición vítrea
- (s) temperatura de fusión cristalina

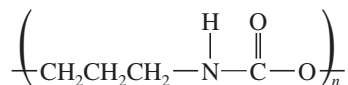
- (b) polímero de condensación
- (e) polímero isotáctico
- (h) polimerización catiónica
- (k) polímero amorfo
- (n) vulcanización
- (q) poliamida
- (t) poliuretano

- (c) copolímero
- (f) polímero sindiotáctico
- (i) polimerización aniónica
- (l) monómero
- (o) catalizador de Ziegler-Natta
- (r) poliéster
- (u) policarbonato

26-22 El poliisobutileno es uno de los componentes del caucho de butilo usado para la fabricación de cámaras de aire.

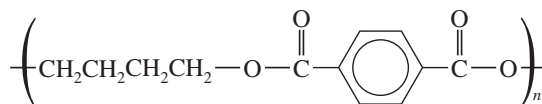
- De la estructura del poliisobutileno.
- ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
- ¿Qué condiciones (catiónica, aniónica o de radicales libres) serían las más apropiadas para la polimerización del isobutileno? Explique su respuesta.

26-23 El poli(carbamato de trimetileno) se usa en la piel sintética de alta calidad. Tiene la siguiente estructura.



- ¿Qué tipo de polímero es el poli(carbamato de trimetileno)?
- ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
- Dibuje los productos que se formarían si el polímero se hidrolizara por completo en condiciones ácidas o básicas.

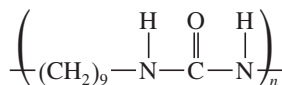
26-24 El poli(tereftalato de butileno) es un material plástico hidrofóbico muy usado en los sistemas de encendido de los automóviles.



poli(tereftalato de butileno)

- ¿Qué tipo de polímero es el poli(tereftalato de butileno)?
- ¿Es éste un polímero de adición o uno de condensación?
- Sugiera qué monómeros podrían usarse para sintetizar este polímero y cómo podría lograrse la polimerización.

26-25 Las fibras de *Urylón* se usan como redes para pescar resistentes debido a que el polímero es relativamente estable a la luz UV y a ácidos o bases acuosas. La estructura del Urylón es.

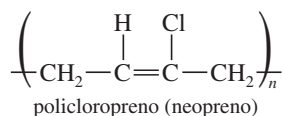


- ¿Qué grupo funcional está contenido en la estructura del Urylón?
- El Urylón es un polímero de adición o uno de condensación?
- Dibuje los productos que se formarían si el polímero se hidrolizara por completo en condiciones ácidas o básicas.

26-26 El polietilenglicol, o *Carbowax*[®] $[(\text{—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—})_n]$ se emplea mucho como aglutinante, agente espesante y aditivo de empaquetamiento para alimentos.

- ¿Qué tipo de polímero es el polietilenglicol? (No hemos visto este tipo de polímero anteriormente).
- El nombre sistemático para el polietilenglicol es poli(óxido de etileno). ¿Qué monómero usaría para preparar polietilenglicol?
- ¿Qué condiciones (iniciador de radicales libres, catalizador ácido, catalizador básico, etcétera) consideraría usar en esta polimerización?
- Proponga un mecanismo de polimerización hasta el tetrámero.

26-27 El policloropreno, conocido de manera común como *neopreno*, se usa mucho en partes de caucho que deben soportar la exposición a la gasolina u otros disolventes.

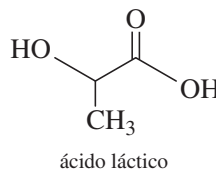
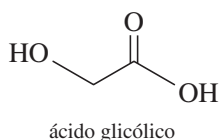


- ¿Qué tipo de polímero es el policloropreno?
- ¿Qué monómero se usa para preparar este caucho sintético?

26-28 El polioximetileno (poliformaldehído) es el plástico *Delrin*[®] rígido autolubricante usado en ruedas dentadas.

- De la estructura del poliformaldehído.
- El formaldehído se polimeriza con la ayuda de un catalizador ácido. Usando H^+ como catalizador, proponga un mecanismo para la polimerización hasta el trímero.
- ¿El Delrin es un polímero de adición o de condensación?

- 26-29** El acetileno puede polimerizarse usando un catalizador de Ziegler-Natta. La estereoquímica *cis* o *trans* de los productos puede controlarse por medio de la selección y preparación cuidadosa del catalizador. El poliacetileno resultante es un semiconductor eléctrico con una apariencia metálica. El *cis*-poliacetileno tiene un color cobrizo y el *trans*-poliacetileno es plateado.
- Dibuje las estructuras del *cis*- y *trans*-poliacetileno.
 - Use sus estructuras para mostrar por qué estos polímeros conducen la corriente eléctrica.
 - Es posible preparar películas de poliacetileno cuya conductividad eléctrica sea *anisotrópica*. Es decir, la conductividad es más alta en algunas direcciones que en otras. Explique cómo es posible este comportamiento inusual.
- 26-30** Use ecuaciones químicas para mostrar cómo pueden dañar los siguientes accidentes a la ropa involucrada (“¡sin mencionar a la piel debajo de la ropa!”).
- Una química industrial vierte H_2SO_4 acuoso sobre sus medias de nailon pero lo lava de inmediato.
 - Un estudiante de laboratorio de química orgánica vierte NaOH acuoso en sus pantalones de poliéster.
- 26-31** El poli(alcohol vínlico) un polímero hidrofílico usado en adhesivos acuosos, se prepara por medio de la polimerización de acetato de vinilo y después mediante la hidrólisis de los enlaces de éster.
- Dé las estructuras del poli(acetato de vinilo) y del poli(alcohol vínlico).
 - El acetato de vinilo es un éster. ¿El poli(acetato de vinilo) es por tanto un poliéster? Explique.
 - Hemos visto que la hidrólisis básica destruye el polímero Dacrón®. El poli(acetato de vinilo) se convierte a poli(alcohol vínlico) por medio de una hidrólisis básica de los grupos éster. ¿Por qué la hidrólisis no destruye el polímero poli(alcohol vínlico)?
 - ¿Por qué el poli(alcohol vínlico) se prepara por medio de esta ruta indirecta? ¿Por qué no sólo se polimeriza el alcohol vínlico?
- 26-32** En referencia a la tela o fibra, el término *acetato* por lo general se refiere a *acetato de celulosa*, un polímero semisintético preparado tratando celulosa con anhídrido acético. El acetato de celulosa se hila disolviéndolo en acetona o cloruro de metileno y forzando la disolución a través de hiladoras en aire caliente, donde el disolvente se evapora.
- Dibuje la estructura del acetato de celulosa.
 - Explique por qué el acetato de celulosa es soluble en disolventes orgánicos, aun cuando la celulosa no lo es.
 - (Historia verdadera) Una estudiante de química orgánica vestía una blusa de acetato de manga larga en el laboratorio. Estaba enjuagando un embudo de separación tibio con acetona cuando se elevó la presión y voló el tapón. Su brazo derecho se empapó de acetona, pero no se preocupó debido a que la acetona no es muy tóxica. Casi diez minutos después, la manga derecha de su blusa se desintegró en un montón de pelusa blanca, dejándola con una manga corta hecha harapos y los jirones de un puño de la blusa alrededor de su muñeca. Explique cómo una sustancia tan inofensiva como la acetona arruinó la blusa de la estudiante.
 - Prediga qué sucede cuando los estudiantes visten zapatos de cloruro de polivinilo en el laboratorio de química orgánica.
- *26-33** Uno de los primeros plásticos comerciales fue la *Baquelita*®, formada por medio de la reacción del fenol con un poco más de un equivalente de formaldehído en condiciones ácidas o básicas. Baeyer descubrió primero esta reacción en 1872 y los métodos prácticos para el fundido y moldeado de la *Baquelita*® se desarrollaron alrededor de 1909. Los plásticos y las resinas de fenol-formaldehído (también llamados *fenólicos*) están muy enlazados de manera cruzada debido a que cada anillo del fenol tiene tres sitios (dos orto y uno para) que pueden enlazarse por medio de la condensación con formaldehído. Sugiera una estructura general para una resina de fenol-formaldehído y proponga un mecanismo para su formación en condiciones ácidas. (*Sugerencia*: la condensación del fenol con formaldehído se asemeja a la condensación del fenol con acetona, usada en el problema 26-17, para preparar bisfenol A).
- *26-34** Los tabloncillos de madera laminada y de madera comprimida con frecuencia se pegan con resinas de urea-formaldehído baratas a prueba de agua. Se mezclan dos o tres moles de formaldehído con un mol de urea y un poco de amoníaco como un catalizador básico. Se permite que la reacción proceda hasta que la mezcla se vuelva espesa, entonces se aplica a la superficie de madera. Las superficies de madera se mantienen juntas bajo calor y presión, mientras la polimerización continúa y se lleva a cabo el enlazamiento cruzado. Proponga un mecanismo para la condensación catalizada por una base de la urea con formaldehído para formar un polímero lineal, después muestre cómo la condensación posterior conduce al enlazamiento cruzado. (*Sugerencia*: el grupo carbonilo proporciona acidez a los protones del grupo $\text{N}-\text{H}$ de la urea. Una primera condensación con formaldehído conduce a una imina, la cual es débilmente electrofílica y reacciona con otra urea desprotonada).
- 26-35** El poliéster llamado Lactomer® es un copolímero alternado de ácido láctico y ácido glicólico. El Lactomer se usa para materiales de absorción de sutura debido a que los puntos de sutura de Lactomer se hidrolizan lentamente en un periodo de dos semanas y no tienen que sustraerse. Los productos de la hidrólisis, ácido láctico y ácido glicólico, son metabolitos normales y no provocan una respuesta inflamatoria. Dibuje la estructura del polímero Lactomer.

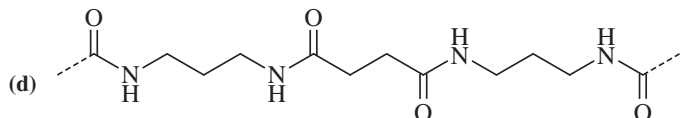
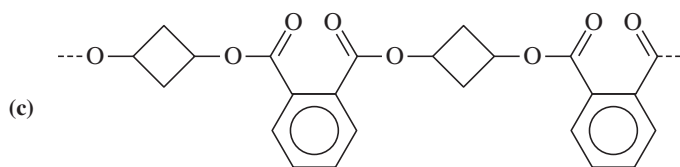
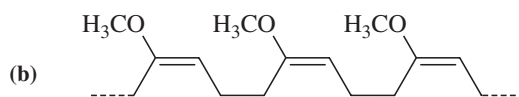
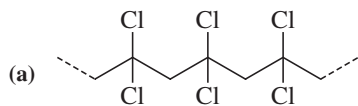


- 26-36** Compare las estructuras moleculares del algodón y el polipropileno, los dos componentes principales de la ropa interior térmica. Uno de estos se humedece con facilidad y mantiene al agua en contacto con la piel. El otro no se humedece, pero elimina el agua de la piel y se siente relativamente seca al contacto. Explique cómo estas dos telas responden de manera diferente a la humedad.

26-37

Para cada polímero mostrado abajo,

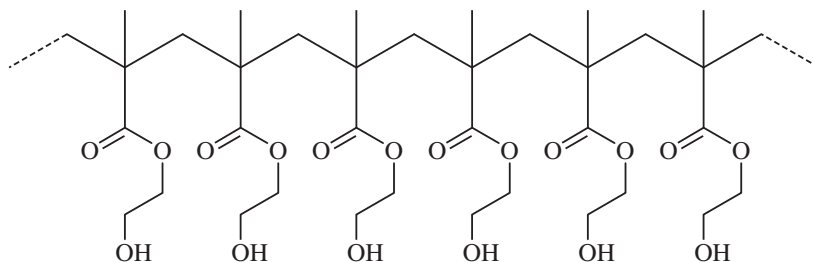
- dibuje el monómero o monómeros que fueron necesarios para preparar el polímero.
- explique si el polímero es un polímero de adición o un polímero de condensación.
- sugiera qué reactivos y condiciones podrían usarse para sintetizar el polímero.



*26-38

El polímero intensamente hidrofílico mostrado abajo se usa en los lentes de contacto blandos.

- Sugiera cómo podría sintetizar este polímero a partir del ácido metacrílico y cualquier otro reactivo que necesite.
- ¿Qué es lo que hace que este polímero sea tan hidrofílico? Explique por qué es tan importante que el plástico en los lentes de contacto blandos sea hidrofílico.



■ APÉNDICES

- 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones A2
- 1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín A4
- 1C RMN: Desplazamientos químicos de ^{13}C en compuestos orgánicos A5
- 2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos A6
- 2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales A9
- 3 UV: Reglas de Woodward-Fieser para la predicción de los espectros UV-Visible A11
- 4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos A15
- 4B Sugerencias para el desarrollo de síntesis multipasos A18
- 5 Valores de pK_a para los compuestos representativos A19

APÉNDICE 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones

Tipo de estructura	Valor e intervalo de δ^a														
	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
TMS, 0.000															
—CH ₂ —, ciclopropano															
CH ₄															
ROH, monómero, disolución muy diluida															
CH ₃ —C—(saturado)															
R ₂ NH ^b , 0.1–0.9 fracción molar en un disolvente inerte															
CH ₃ —C—C—X (X = Cl, Br, I, OH, OR, C=O, N)															
—CH ₂ —(saturado)															
RSH ^b															
RNH ₂ ^b , 0.1–0.9 fracción molar en un disolvente inerte															
—C—H (saturado)															
CH ₃ —C—X (X = F, Cl, Br, I, OH, OR, OAr, N)															
CH ₃ —C=C<															
CH ₃ —C=O															
CH ₃ Ar															
CH ₃ —S—															
CH ₃ —N<															
H—C≡C—, no conjugado															
H—C≡C—, conjugado															
H—C—X (X = F, Cl, Br, I, O)															
ArSH ^b															
CH ₃ —O—															
ArNH ₂ ^b , ArNHR ^b y Ar ₂ NH ^b															

^a Por lo general, las absorciones para los grupos funcionales indicados se encontrarán dentro del intervalo mostrado en negro. En ocasiones, un grupo funcional absorberá fuera de este intervalo. Los límites aproximados se indican por líneas de contorno extendidas.

^b Las posiciones de las absorciones de estos grupos son dependientes de la concentración y se desplazan a valores más bajos de δ en disoluciones más diluidas.

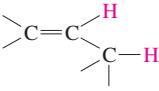
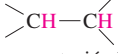
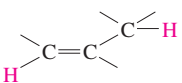
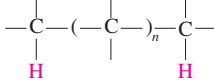
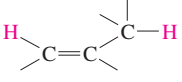
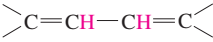
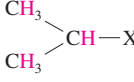
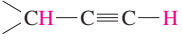
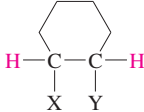
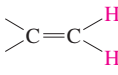
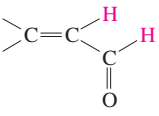
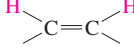
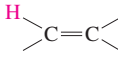
APÉNDICE 1A RMN: Desplazamientos químicos de los protones

Tipo de estructura	Valor e intervalo de δ^a														
	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
ROH ^b , 0.1–0.9, fracción molar en un disolvente inerte															
CH ₂ =C<, no conjugado															
H<C=C<, acíclico, no conjugado															
H<C=C<, cíclico, no conjugado															
CH ₂ =C<, conjugado															
ArOH ^b , asociación polimérica															
H<C=C<, conjugado															
H<C=C<, acíclico, conjugado															
H—N—C=O															
ArH, bencenoide															
ArH, no bencenoide															
RNH ₃ ⁺ , R ₂ NH ₂ ⁺ y R ₃ NH ⁺ , (disolución de ácido trifluoroacético)															
H—C=O															
H—C=O															
ArNH ₃ ⁺ , ArRNH ₂ ⁺ y ArR ₂ NH ⁺ , (disol. de ácido trifluoroacético)															
C=N—OH ^b															
RCHO, alifático, α,β -insaturado															
RCHO, alifático															
ArCHO															
ArOH, enl. man. intermolecular															
—SO ₃ H															
RCO ₂ H, dímero, en disolventes no polares															

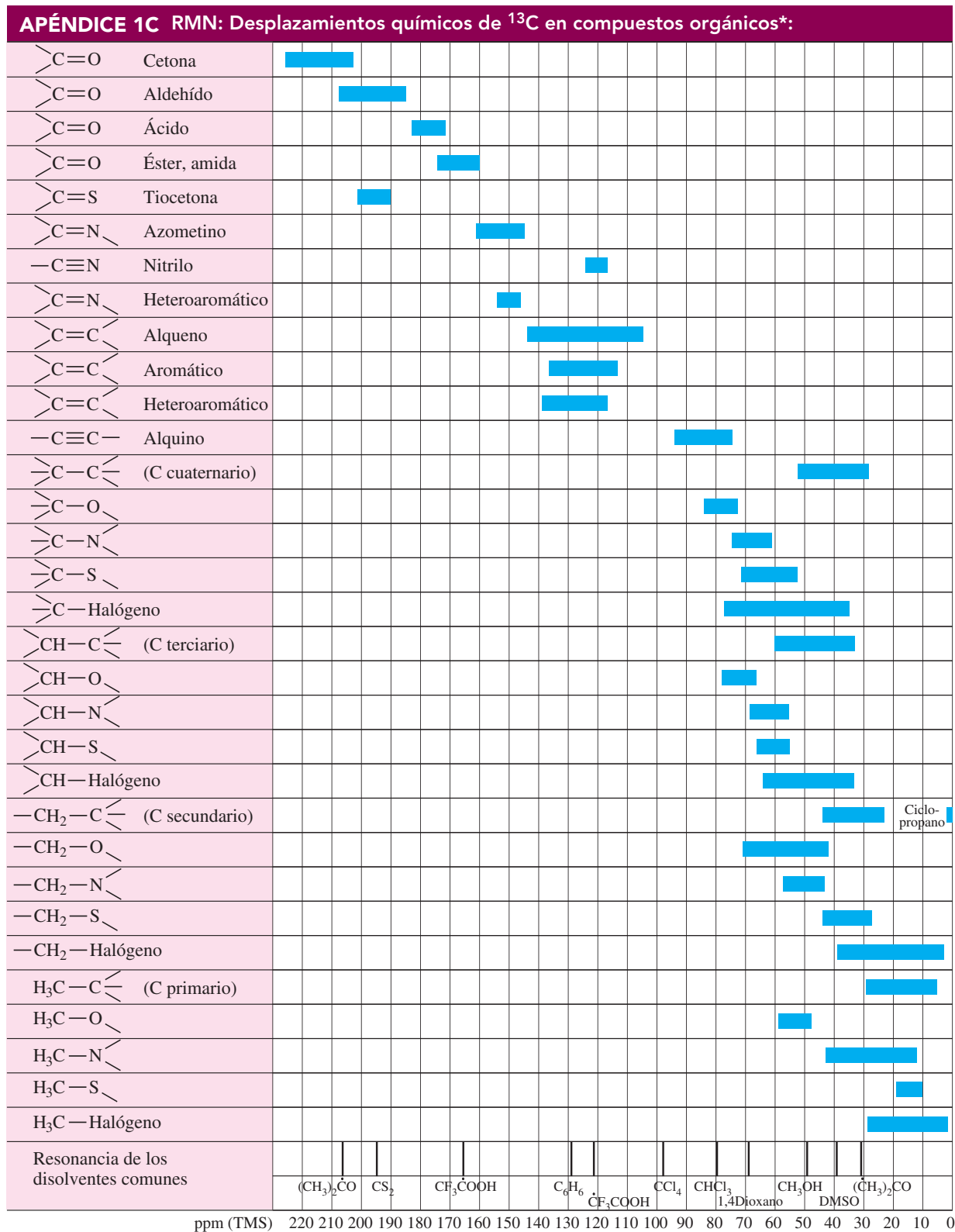
^a Por lo general, las absorciones para los grupos funcionales indicados se encontrarán dentro del intervalo mostrado en negro. En ocasiones, un grupo funcional absorberá fuera de este intervalo. Los límites aproximados se indican por líneas de contorno extendidas.

^b Las posiciones de las absorciones de estos grupos son dependientes de la concentración y se desplazan a valores más bajos de δ en disoluciones más diluidas.

APÉNDICE 1B RMN: Constantes de acoplamiento espín-espín

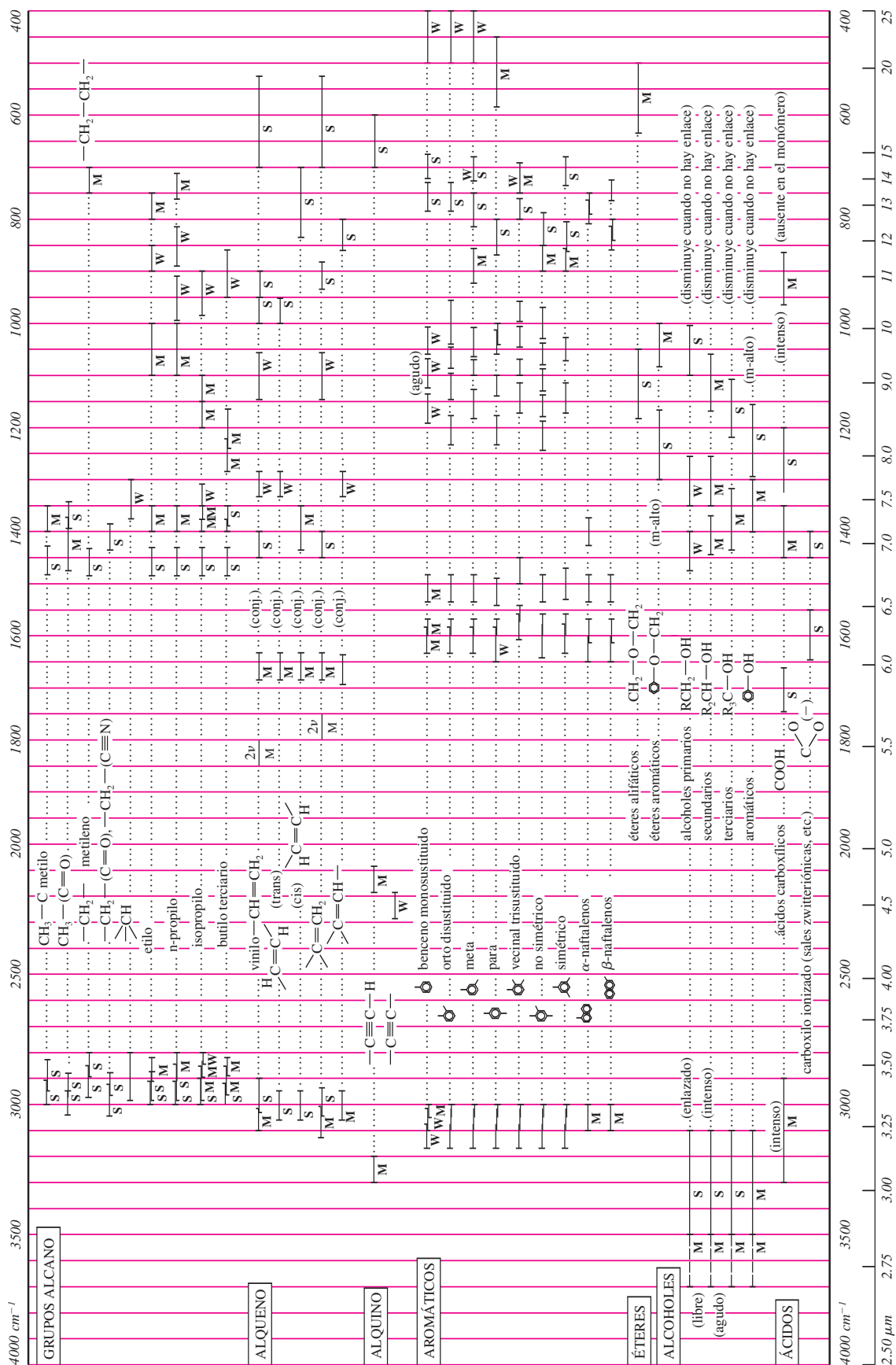
Tipo	J, Hz	Tipo	J, Hz
	12–15		4–10
	2–9		0.5–2.5
con rotación libre	~7		
	~0		~0
$\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—X}$	6.5–7.5		9–13
	5.5–7.0		2–3
	a,a 5–10 a,e 2–4 e,e 2–4		1–3
	0.5–3		6–8
	7–12		
	13–18		orto 6–9 meta 1–3 para 0–1

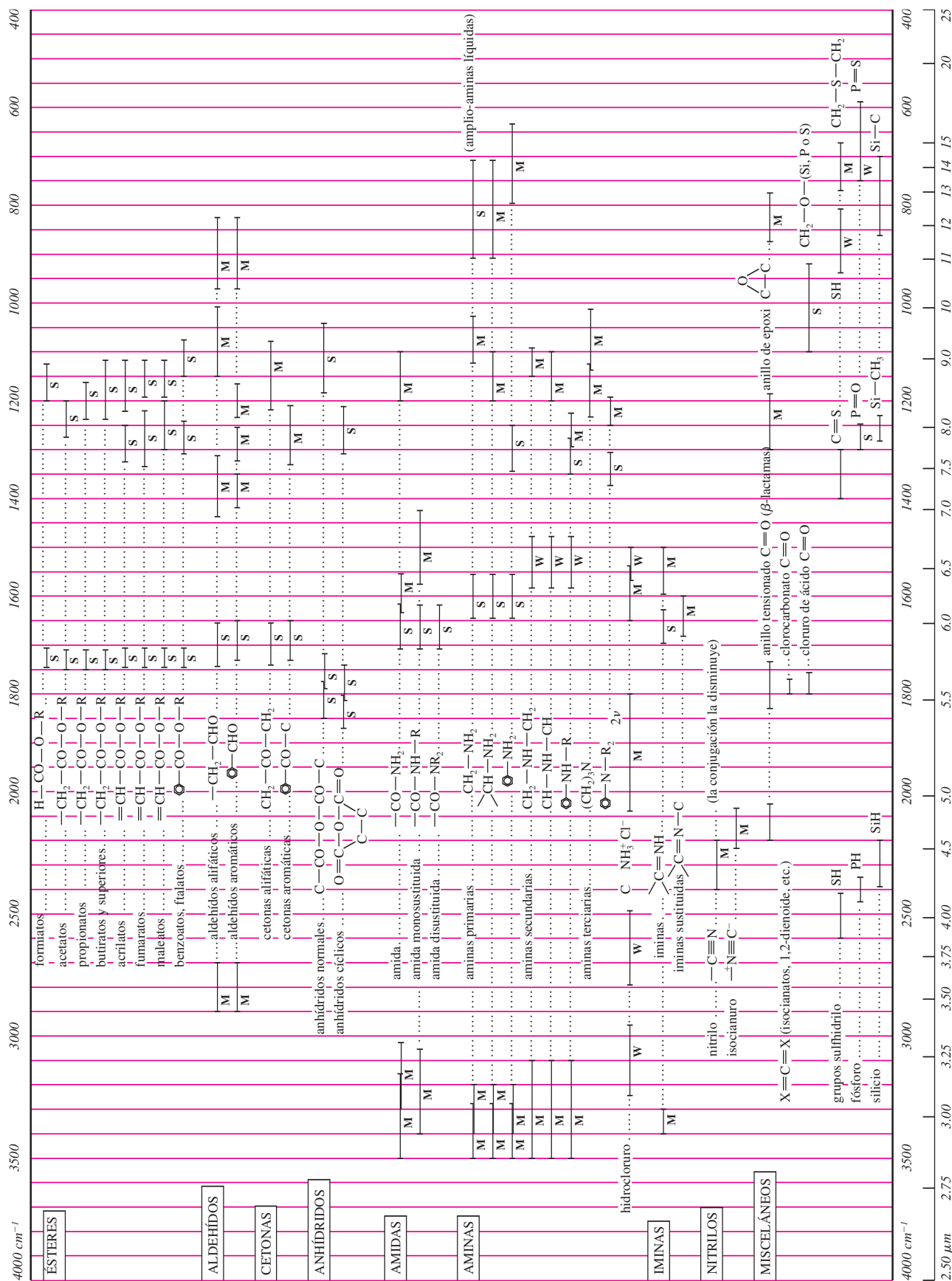
a = axial, e = ecuatorial

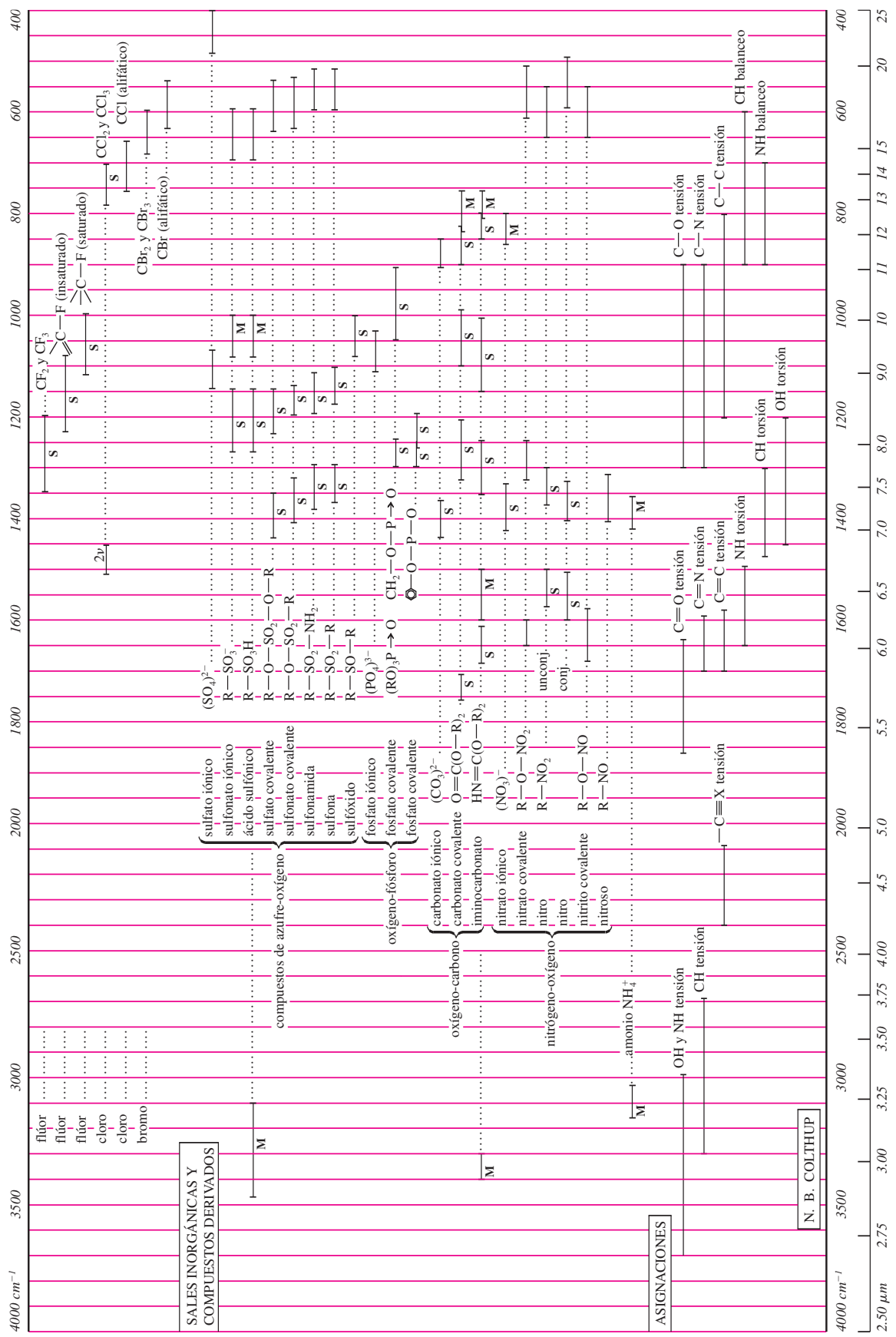


*Relativo al tetrametilsilano como referencia interna.

Derechos de autor en 1998 por Bruker Analytik GmbH. Reproducido con permiso.





APÉNDICE 2A IR: Frecuencias infrarrojas características de los grupos (f = fuerte, m = medio, d = débil; las bandas armónicas o sobretonos se marcan como 2ν)


APÉNDICE 2B IR: Absorciones infrarrojas características de los grupos funcionales

Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)	Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)
A. Cromóforos hidrocarbonados			B. Cromóforos carbonílicos		
1. Tensión C—H			1. Vibraciones de tensión de cetonas		
a. Alcano	m-s	2962–2853	a. Saturadas, acíclicas	s	1725–1705
b. Alqueno, monosustituido	m	3040–3010	b. Saturadas, cíclicas:		
(vinilo)	y m	3095–3075	Anillo con 6 miembros (y mayores)	s	1725–1705
Alqueno, disustituido, <i>cis</i>	m	3040–3010	Anillo de 5 miembros	s	1750–1740
Alqueno, disustituido, <i>trans</i>	m	3040–3010	Anillo de 4 miembros	s	~1775
Alqueno, disustituido, <i>gem</i>	m	3095–3075	c. α,β -Insaturadas, acíclicas	s	1685–1665
Alqueno, trisustituido	m	3040–3010	d. α,β -Insaturadas, cíclicas:		
c. Alquino	s	~3300	Anillo con 6 miembros (y mayores)	s	1685–1665
d. Aromático	v	~3030	Anillo de 5 miembros	s	1725–1708
2. Enlace C—H			e. $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -Insaturadas, acíclicas	s	1670–1663
a. Alcano, C—H	w	~1340	f. Arilo	s	1700–1680
Alcano, —CH ₂ —	m	1485–1445	g. Diarilo	s	1670–1660
Alcano, —CH ₃	m	1470–1430	h. β -Dicetonas	s	1730–1710
	y s	1380–1370	i. β -Dicetonas (enólicas)	s	1640–1540
Alcano, <i>gem</i> -dimetilo	s	1385–1380	j. 1,4-Quinonas	s	1690–1660
	y s	1370–1365	k. Cetenas	s	~2150
Alcano, <i>ter</i> -butilo	m	1395–1385	2. Aldehídos		
	y s	~1365	a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo:		
b. Alqueno, monosustituido (vinilo)	s	995–985	Saturados, alifáticos	s	1740–1720
	s	915–905	α,β -Insaturados, alifáticos	s	1705–1680
	y s	1420–1410	$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Insaturados, alifático	s	1680–1660
Alqueno, disustituido, <i>cis</i>	s	~690	Arilo	s	1715–1695
Alqueno, disustituido, <i>trans</i>	s	970–960	b. Vibraciones de tensión C—H,		
	y m	1310–1295	dos bandas	w	2900–2820
Alqueno, disustituido, <i>gem</i>	s	895–885		y w	2775–2700
	y s	1420–1410	3. Vibraciones de tensión de ésteres		
Alqueno, trisustituido	s	840–790	a. Saturados, acíclicos	s	1750–1735
c. Alquino	s	~630	b. Saturados, cíclicos:		
d. Aromático: tipo de sustitución ^b :			δ -Lactonas (y anillos grandes)	s	1750–1735
Cinco átomos de	v, s	~750	γ -Lactonas	s	1780–1760
hidrógeno adyacentes	y v, s	~700	β -Lactonas	s	~1820
Cuatro átomos de hidrógeno			c. Insaturados:		
adyacentes	v, s	~750	Tipo éster vinílico	s	1800–1770
Tres átomos de hidrógeno adyacentes	v, m	~780	α,β -Insaturados y arilo	s	1730–1717
Dos átomos de hidrógeno adyacentes	v, m	~830	α,β -Insaturados, δ -lactona	s	1730–1717
Un átomo de hidrógeno	v, w	~880	α,β -Insaturados, γ -lactona	s	1760–1740
3. Tensión de enlaces múltiples C=C			β,γ -Insaturados, γ -lactona	s	~1800
a. Alqueno, no conjugado	v	1680–1620	d. α -Cetoésteres	s	1755–1740
Alqueno, monosustituido (vinilo)	m	~1645	e. β -Cetoésteres (enólicos)	s	~1650
Alqueno disustituido, <i>cis</i>	m	~1658	f. Carbonatos	s	1780–1740
Alqueno disustituido, <i>trans</i>	m	~1675	g. Tioésteres	s	~1690
Alqueno disustituido, <i>gem</i>	m	~1653	4. Ácidos carboxílicos		
Alqueno, trisustituido	m	~1669	a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo		
Alqueno, tetrasustituido	w	~1669	Saturados alifáticos	s	1725–1700
Dieno	w	~1650	α,β -Insaturados alifáticos	s	1715–1690
	y w	~1600	Arilo	s	1700–1680
b. Alquino, monosustituido	m	2140–2100	b. Tensión del grupo hidroxilo (enlazado),		
Alquino, disustituido	v, w	2260–2190	varias bandas	w	2700–2500
c. Aleno	m	~1960	c. Tensión del anión carboxilato	s	1610–1550
	y m	~1060		y s	1400–1300
d. Aromático	v	~1600	5. Vibraciones de tensión de anhídridos		
	v	~1580	a. Saturados, acíclicos	s	1850–1800
	m	~1500		y s	1790–1740
	y m	~1450			

(Continúa)

APÉNDICE 2B (continuación)

Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)	Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)
b. α,β -Insaturados y arilo, anhídridos acíclicos	s y s	1830–1780 1770–1720	O—H enlazado a hidrógeno de manera (intermolecular (cambio en la dilución)		
c. Saturados, anhídridos con anillo de 5 miembros	s y s	1870–1820 1800–1750	Compuesto de puente simple	v, sh	3550–3450
d. α,β -Insaturados, anillo de 5 miembros	s y s	1850–1800 1830–1780	Asociación polimérica	s, b	3400–3200
6. Vibraciones de tensión de haluros de acilo			Enlazado a hidrógeno de manera intra-molecular (no hay cambio en la dilución)		
a. Fluoruros de acilo	s	~1850	Compuestos de puente simple	v, sh	3570–3450
b. Cloruros de acilo	s	~1795	Compuestos quelato	w, b	3200–2500
c. Bromuros de acilo	s	~1810	b. Vibraciones de torsión del O—H y tensión C—O:		
d. α,β -Insaturados y arilo	s y m	1780–1750 1750–1720	Alcoholes primarios	s y s	~1050 1350–1260
7. Amidas			Alcoholes secundarios	s y s	~1100 1350–1260
a. Vibraciones de tensión del grupo carbonilo:			Alcoholes terciarios	s y s	~1150 1410–1310
Primarias, sólido y disol. concentrada	s	~1650	Fenoles	s y s	~1200 1410–1310
Primarias, disolución diluida	s	~1690			
Secundarias, sólido y disolución concentrada	s	1680–1630	2. Aminas		
Secundarias, disolución diluida	s	1700–1670	a. Vibraciones de tensión N—H:		
Terciarias, sólido y todas las disoluciones	s	1670–1630	Primarias, libres; dos bandas	m y m	~3500 ~3400
Cíclicas, δ -lactamas	s	~1680	Secundarias, libres; una banda	m	3500–3310
Cíclicas, γ -lactamas	s	~1700	Iminas (=N—N); una banda	m	3400–3300
Cíclicas, γ -lactamas, fusionadas con otro anillo	s	1750–1700	Sales de aminas	m	3130–3030
Cíclicas, β -lactamas	s	1760–1730	b. Vibraciones de torsión N—H:		
Cíclicas, β -lactamas, fusionadas con otro anillo, disolución diluida	s	1780–1770	Primarias	s-m	1650–1590
Ureas, acíclicas	s	~1660	Secundarias	w	1650–1550
Ureas, cíclicas, anillo de 6 miembros	s	~1640	Sales de aminas	s y s	1600–1575 ~1500
Ureas, cíclicas, anillo de 5 miembros	s	~1720	c. Vibraciones C—N:		
Uretanos	s	1740–1690	Aromáticas, primarias	s	1340–1250
Imidas, acíclicas	s y s	~1710 ~1700	Aromáticas, secundarias	s	1350–1280
Imidas, cíclicas, anillo de 6 miembros	s y s	~1710 1700	Aromáticas, terciarias	s	1360–1310
Imidas, cíclicas, α,β -insaturadas, anillo de 6 miembros	s y s	~1730 ~1670	Alifáticas	w y w	1220–1020 ~1410
Imidas, cíclicas, anillo con 5 miembros	s y s	~1770 ~1700	3. Compuestos de nitrógeno insaturados		
Imidas, cíclicas, α,β -insaturadas, anillo de 5 miembros	s y s	~1790 ~1710	a. Vibraciones de tensión C≡N:		
b. Vibraciones de tensión N—H:			Nitrilos de alquilo	m	2260–2240
Primarias, libres; dos bandas	m y m	~3500 ~3400	Nitrilos de alquilo α,β -insaturados	m	2235–2215
Primarias, enlazadas: dos bandas	m y m	~3350 ~3180	Nitrilo de arilo	m	2240–2220
Secundarias, libres; una banda	m	~3430	Isocianatos	m	2275–2240
Secundarias, enlazadas; una banda	m	3320–3140	Isocianuros	m	2220–2070
c. Vibraciones de torsión N—H:			b. $>C=N-$ Vibraciones de tensión (iminas, oximas)		
Amidas primarias, disolución diluida	s	1620–1590	Vibraciones de tensión (iminas, oximas)		
Amidas secundarias	s	1550–1510	Compuestos de alquilo	v	1690–1640
C. Grupos cromóforos misceláneos			Compuestos α,β -insaturados	v	1660–1630
1. Alcoholes y fenoles			c. Vibraciones de tensión —N=N—, compuestos azo	v	1630–1575
a. Vibraciones de tensión O—H:			d. Vibraciones de tensión —N=C=N—, diimida	s	2155–2130
O—H libre	v, sh	3650–3590	e. Vibraciones de tensión —N ₃ , azidas	s y w	2160–2120 1340–1180
			f. Compuestos nitro C—NO ₂ : Aromáticos	s	1570–1500

APÉNDICE 2B (continuación)

Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)	Grupo	Intensidad ^a	Intervalo (cm ⁻¹)
(compuestos nitro aromáticos)	y s	1370–1300	b. Vibraciones de tensión C=S	s	1200–1050
Alifáticos	s	1570–1550	c. Vibraciones de tensión S=O:		
	y s	1380–1370	Sulfóxidos	s	1070–1030
g. O—NO ₂ , nitratos	s	1650–1600	Sulfonas	s	1160–1140
	y s	1300–1250		y s	1350–1300
h. C—NO, compuesto nitroso	s	1600–1500	Sulfitos	s	1230–1150
i. O—NO, nitritos	s	1680–1650		y s	1430–1350
	y s	1625–1610	Cloruros de sulfonilo	s	1185–1165
4. Compuestos halogenados vibraciones de tensión C—X				y s	1370–1340
a. C—F	s	1400–1000	Sulfonamidas	s	1180–1140
b. C—Cl	s	800–600		y s	1350–1300
c. C—Br	s	600–500	Ácidos sulfónicos	s	1210–1150
d. C—I	s	~500		s	1060–1030
5. Compuestos con azufre				y s	~650
a. Vibraciones de tensión S—H	w	2600–2550	Tioésteres (C=O)S	s	~1690

^a Abreviaciones: f = fuerte, m = medio, d = débil, v = variable, a = amplio, in = intenso, ~ = aproximado.

^b Los bencenos sustituidos también muestran bandas débiles en la región de 2000-1670 cm⁻¹.

Para emplear la espectroscopia UV-Visible para la determinación de la estructura, debemos conocer qué tipos de espectros corresponden a los tipos más comunes de sistemas conjugados. Las correlaciones más útiles entre las estructuras y los espectros UV fueron desarrollados a inicios de la década de 1940 por R. B. Woodward y L. F. Fieser. A estas correlaciones se les llaman reglas de Woodward-Fieser. Las reglas presentadas aquí sólo predicen la transición de energía más baja $\pi \rightarrow \pi^*$ del HOMO al LUMO. Los valores medidos de $\lambda_{\text{máx}}$ en diferentes disolventes pueden ser distintos, por lo general asumimos que el etanol es el disolvente.

En la explicación de estas reglas, usamos los términos especializados siguientes:

CROMÓFORO: cualquier grupo funcional (o asociación de grupos) responsables de la absorción.

AUXOCROMO: sustituyente que no es un cromóforo por sí mismo, pero altera la longitud de onda o la absortividad molar cuando se une a un cromóforo.

DESPLAZAMIENTO BATOCRÓMICO: desplazamiento hacia frecuencias menores y a mayores longitudes de onda (mayor $\lambda_{\text{máx}}$).

DESPLAZAMIENTO HIPSOGRÓMICO: desplazamiento hacia frecuencias mayores y a menores longitudes de onda (menor $\lambda_{\text{máx}}$).

Apéndice 3**UV: REGLAS DE WOODWARD-FIESER PARA LA PREDICCIÓN DE LOS ESPECTROS UV-VISIBLE****ESPECTROS UV DE LOS DIENOS Y POLIENOS**

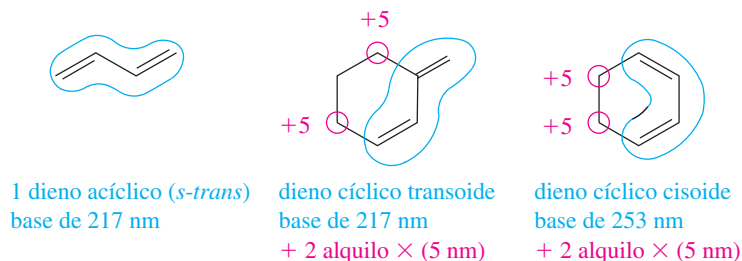
Efectos batocrómicos de los grupos alquilo El sistema de enlaces dobles conjugados de una molécula (el cromóforo) es el factor más importante en la determinación de su espectro UV, pero la absorción también es afectada por los sustituyentes alquilo. Cada grupo alquilo unido al cromóforo sirve como un auxocromo, produciendo un pequeño desplazamiento batocrómico de alrededor de 5 nm. La tabla A3-1 muestra los efectos de la adición de grupos alquilo al buta-1,3-dieno.

TABLA A3-1 Valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para algunos buta-1,3-dienos sustituidos

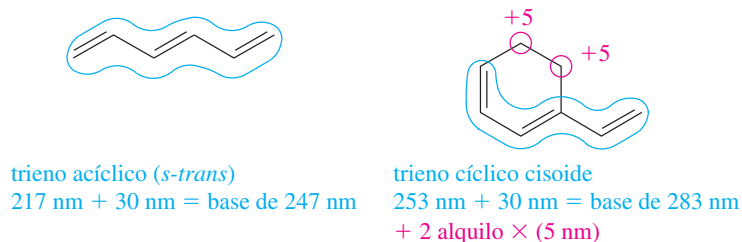
Número de grupos alquilo	Compuesto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
0	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	217
1	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	224
1	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	220
2	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	226
2	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	227
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$	232
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	241

EFFECTOS DE LA CONFORMACIÓN

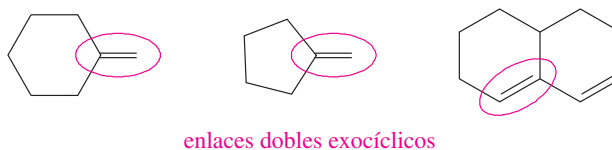
Para los dienos que están de manera predominante en la conformación *s-trans* (ya sea libre de rotar o mantenida en la conformación *s-trans*), Woodward y Fieser usaron un valor base de 217 nm, la $\lambda_{\text{máx}}$ para el buta-1,3-dieno no sustituido. A este valor, adiciónese 5 nm por cada sustituyente alquilo. Para los dienos que se mantienen en la conformación *s-cis* por medio de una anillo de seis miembros, el valor base es de 253 nm para el dieno, más 5 nm por cada sustituyente alquilo.



Enlaces dobles conjugados adicionales Para los trienos y sistemas conjugados más grandes, agregue 30 nm al valor base por cada enlace doble adicional. Sin embargo, el enlace doble adicional debe unirse en el extremo del sistema conjugado para extender la longitud del sistema de polieno para tener esta contribución grande de 30 nm.

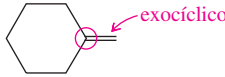


Las contribuciones de los grupos auxocrómicos se adicionan a los valores base del cromóforo del polieno. Adicione 5 nm por cada grupo alquilo y 5 nm si uno de los enlaces dobles en el sistema conjugado es exocíclico a un anillo. Un enlace doble exocíclico es uno que está unido a un anillo y que no está integrado en el ciclo.



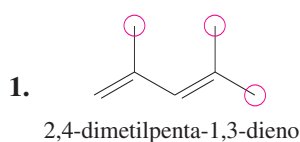
La tabla A3-2 resume los desplazamientos asociados con los grupos auxocrómicos comunes.

TABLA A3-2 Reglas de Woodward-Fieser para los dienos conjugados: valores para los grupos auxocrómicos

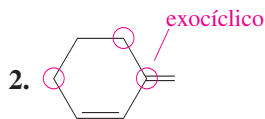
Agrupación	Corrección del sustituyente (nm)
otro C=C conjugado	+30
grupo alquilo	+5
grupo alcoxi (—OR)	0
Si uno de los enlaces dobles en el cromóforo es exocíclico, adicione otros 5 nm:	
	+5 (se le suman 30 nm si se alarga la conjugación del sistema)
enlace doble exocíclico	

Nota: estos valores se suman al valor base para el sistema del dieno.

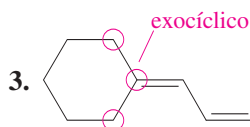
Ejemplos La mejor manera de aprender a usar las reglas para la predicción de las absorciones UV es resolver algunos ejemplos. Los siguientes ejemplos muestran varias estructuras que siguen las reglas detenidamente y una que no lo hace.



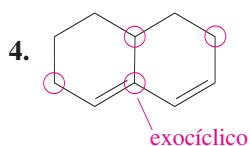
$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 217 \text{ nm} & \\ \text{tres grupos alquilo:} & 15 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 232 \text{ nm; observada: } 232 \text{ nm} & \end{array}$$



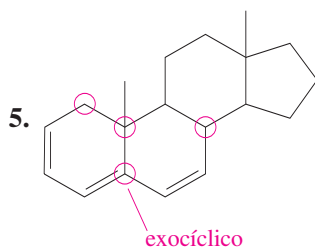
$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 217 \text{ nm} & \\ \text{dos grupos alquilo:} & 10 & \\ \text{C=C exocíclico} & 5 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 232 \text{ nm; observada: } 230 \text{ nm} & \end{array}$$



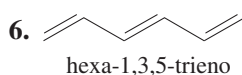
$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 217 \text{ nm} & \\ \text{dos grupos alquilo:} & 10 & \\ \text{C=C exocíclico} & 5 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 232 \text{ nm; observada: } 236 \text{ nm} & \end{array}$$



$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 217 \text{ nm} & \\ \text{tres grupos alquilo:} & 15 & \\ \text{C=C exocíclico} & 5 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 237 \text{ nm; observada: } 235 \text{ nm} & \end{array}$$



$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 253 \text{ nm} & \\ \text{C=C conjugado} & 30 & \\ \text{tres grupos alquilo:} & 15 & \\ \text{C=C exocíclico} & 5 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 303 \text{ nm; observada: } 304 \text{ nm} & \end{array}$$



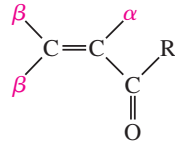
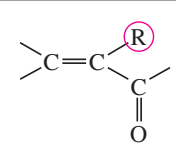
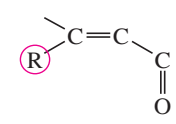
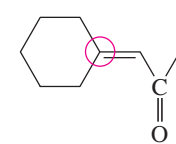
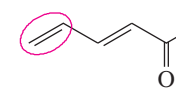
$$\begin{array}{rcl} \text{base:} & 217 \text{ nm} & \\ \text{C=C conjugado} & 30 & \\ \lambda_{\text{máx}} \text{ predicha:} & 247 \text{ nm; observada: } 258 \text{ nm} & \end{array}$$

ESPECTROS UV DE CETONAS Y ALDEHÍDOS CONJUGADOS

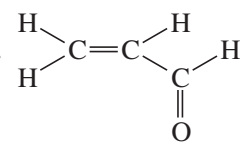
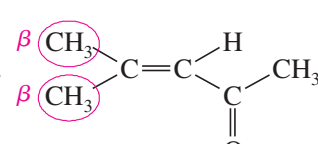
Transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ Como con los dienos y polienos, las absorciones más intensas en los espectros UV de los aldehídos y cetonas resultan a partir de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Estas absorciones sólo son observables ($\lambda_{\text{máx}} > 200 \text{ nm}$) si el enlace doble del grupo carbonilo está conjugado con otro enlace doble.

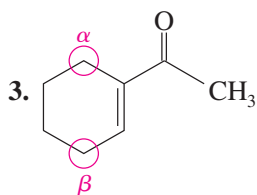
En la tabla A3-3 aparecen las reglas de Woodward-Fieser para cetonas y aldehídos conjugados. Observe que los efectos batocrómicos de los grupos alquilo dependen de su localización: de 10 nm para los grupos α al grupo carbonilo y de 12 nm para los grupos en las posiciones β . Las contribuciones de los enlaces dobles conjugados adicionales (30 nm) y de las posiciones exocíclicas de los enlaces dobles (5 nm) son similares a aquellas en los dienos y polienos.

TABLA A3-3 Reglas de Woodward-Fieser para cetonas y aldehídos conjugados

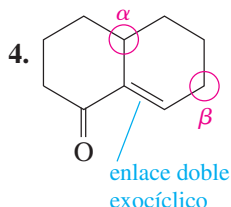
 Valores base: 210 nm si R = H (aldehído) 215 nm si R = alquilo (cetona) estructura general		
Agrupación	Posición	Corrección
grupo alquilo, α		+10 nm
grupo alquilo, β		+12 nm
posición exocíclica de un enlace C=C		+5 nm
enlace doble conjugado adicional		+30 nm

Los siguientes ejemplos muestran cómo las reglas de Woodward-Fieser predicen los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para una variedad de cetonas y aldehídos conjugados. Observe que las absorptividades molares (ϵ) para estas transiciones son bastante grandes (>5000), como también observamos para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en los dienos y polienos conjugados.

1. 	Valor base	210 nm	
	(sin correcciones)		
	$\lambda_{\text{máx}}$ predicha	210 nm	
	$\lambda_{\text{máx}}$ experimental	= 210 nm,	$\epsilon = 11,000$
2. 	Valor base	215 nm	
	2 $\times$ sustituyente β	24 nm	
	$\lambda_{\text{máx}}$ predicha	239 nm	
	$\lambda_{\text{máx}}$ experimental	= 237 nm,	$\epsilon = 12,000$



Valor base	215 nm
sustituyente α	10 nm
sustituyente β	12 nm
$\lambda_{\text{máx}}$ predicha	237 nm
$\lambda_{\text{máx}}$ experimental	= 233 nm, $\epsilon = 12,500$



Valor base	215 nm
sustituyente α	10 nm
sustituyente β	12 nm
Enlace doble exocíclico	5 nm
$\lambda_{\text{máx}}$ predicha	242 nm
$\lambda_{\text{máx}}$ experimental	= 241 nm, $\epsilon = 5200$

Transiciones $n \rightarrow \pi^*$ Como se explicó en la sección 18-5A, las cetonas y los aldehídos también muestran absorciones UV débiles ($\epsilon \cong 10$ a 200) a partir de transiciones $n \rightarrow \pi^*$ “prohibidas”. Debido a que el electrón promovido deja un orbital de no enlace (n) que es más alto en energía que el orbital de enlace pi, esta transición involucra una menor cantidad de energía y resulta en una absorción a una mayor longitud de onda (menor frecuencia). Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de cetonas y aldehídos no conjugados sencillos dan absorciones con valores de $\lambda_{\text{máx}}$ entre 280 y 300 nm. Cada enlace doble adicionado en conjugación con el grupo carbonilo incrementa el valor de $\lambda_{\text{máx}}$ por alrededor de 30 nm.

En este apéndice consideramos cómo un químico orgánico aproxima de manera sistemática un problema de mecanismo. Aunque no existe una “fórmula” para la resolución de todos los problemas de mecanismos, este método paso a paso debe dar un punto de inicio para que comience a adquirir experiencia y confianza. Los problemas resueltos que aplican este método aparecen en las páginas 153, 312, 488, 850, 1006, 1063, 1086.

Apéndice 4a

MÉTODOS Y SUGERENCIAS PARA PROPONER MECANISMOS

DETERMINACIÓN DEL TIPO DE MECANISMO

Primero, determine qué condiciones o catalizadores están involucrados. En general, las reacciones pueden clasificarse como (a) que involucran electrófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por un ácido), (b) que involucran nucleófilos fuertes (incluidas las reacciones catalizadas por una base) o (c) que involucran radicales libres. Estos tres tipos de mecanismos son bastante distintos y primero debe tratar de determinar qué tipo está involucrado. Si no está seguro, puede desarrollar más de un tipo de mecanismo y observar cuál se ajusta mejor a los hechos.

- (a) En presencia de un ácido fuerte o un reactivo que puede formar un electrófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre electrófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas por un ácido y las reacciones que involucran carbocationes (como las S_N1 , $E1$ y la mayoría de las deshidrataciones de alcoholes) por lo general entran en esta categoría.
- (b) En presencia de una base fuerte o un nucleófilo fuerte, es probable que el mecanismo involucre nucleófilos fuertes como intermediarios. Las reacciones catalizadas por una base y en las que su rapidez depende de la fuerza de la base (como la S_N2 y $E2$) por lo general entran en esta categoría.
- (c) Las reacciones por radicales libres por lo general requieren un iniciador de radicales libres como el cloro, el bromo, el NBS, el AIBN o un peróxido. En la mayoría de las reacciones por radicales libres, no se necesita de un ácido o una base fuerte.

PUNTOS A OBSERVAR EN TODOS LOS MECANISMOS

Una vez que ha determinado qué tipo de mecanismo es el probable, algunos principios generales pueden ayudarlo para proponer un mecanismo. Sin embargo, sin importar el tipo de mecanismo debe seguir las tres reglas generales en la propuesta de un mecanismo:

- 1. Dibuje todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo del mecanismo. No use fórmulas condensadas o de línea-ángulo para los sitios de reacción.** Tres átomos de carbono enlazados es más probable que sean intermediarios reactivos: los carbocationes en las reacciones que involucran electrófilos fuertes, los carbaniones en las reacciones que involucran nucleófilos fuertes y los radicales libres en reacciones por radicales. Si dibuja fórmulas condensadas o de línea-ángulo, podría no colocar un átomo de hidrógeno y mostrar una especie reactiva en el carbono equivocado.
- 2. Muestre sólo un paso a la vez. No muestre dos o tres enlaces que cambian posición en un paso, a menos que los cambios tengan lugar en forma concertada (se lleven a cabo de manera simultánea).** Por ejemplo, tres pares de electrones se mueven en realidad en un paso en la reacción de Diels-Alder; sin embargo, en la deshidratación de un alcohol, la protonación del grupo hidroxilo y la pérdida de agua son dos pasos separados.
- 3. Use flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones, siempre del nucleófilo (donador de electrones) al electrófilo (aceptor de electrones).** Por ejemplo, un protón no tiene electrones para donar, por lo que nunca debe dibujarse una flecha curva del H^+ a ningún otro reactivo. Cuando se protona un alqueno, la flecha debe ir de los electrones del enlace doble al protón. No trate de usar flechas curvas para “señalar” a dónde va el protón (u otro reactivo). En una reacción por radicales libres, las flechas con media cabeza muestran electrones solos que se juntan para formar enlaces o que se separan para formar otros radicales.

MÉTODOS PARA TIPOS ESPECÍFICOS DE MECANISMOS

Reacciones que involucran electrófilos fuertes Principios generales: cuando está presente un ácido o un electrófilo fuerte, se esperan intermediarios que sean ácidos fuertes y electrófilos fuertes. Los intermediarios catiónicos son comunes, pero evite dibujar cualquier ion con más de una carga $+$. Podrían estar involucrados carbocationes, átomos de oxígeno protonados (tres enlaces), átomos de nitrógeno protonados (cuatro enlaces) y otros ácidos fuertes. Cualquier base y nucleófilo en tal reacción por lo general es débil. Evite dibujar los carbaniones, los iones hidróxido y otras bases fuertes. Es probable que no coexistan con ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en carbocationes o en otros electrófilos fuertes por medio de la protonación o la reacción con un electrófilo fuerte, después el carbocatión u otro electrófilo fuerte reacciona con un nucleófilo débil como un alqueno o el disolvente.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos e identifique qué átomos de carbono en los productos son más probables que se deriven de qué átomos de carbono en los reactivos.
2. Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo podría convertirse uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por medio de la protonación de un sitio básico, la formación de un complejo con un ácido de Lewis o una ionización.
3. Considere cómo un sitio nucleofílico u otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede atacar a este electrófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.
Si el intermediario es un carbocatión, considere si es probable que se reordene para formar un enlace en el producto.
Si no hay un ataque nucleofílico posible que se conduzca en la dirección del producto, considere otras maneras de convertir uno de los reactivos en un electrófilo fuerte.
4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico al producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.

5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

Reacciones que involucran nucleófilos fuertes Principios generales: cuando está presente una base o un nucleófilo fuerte, se esperan intermediarios que sean bases fuertes y nucleófilos fuertes. Los intermediarios aniónicos son comunes, pero evite dibujar cualquier ion con más de una carga negativa. Podrían estar involucrados iones alcóxido, iones hidróxido, carbaniones estabilizados y otras bases fuertes. Cualquier ácido y electrófilo en tal reacción por lo general es débil. Evite dibujar los carbocationes, el H^+ libre, los grupos carbonilo protonados, los grupos hidroxilo protonados y otros ácidos fuertes. No es probable que coexistan con bases fuertes y nucleófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en nucleófilos fuertes por medio de la desprotonación del grupo; por medio de la desprotonación de la posición alfa de un grupo carbonilo, grupo nitro o nitrilo; o por medio del ataque de otro nucleófilo fuerte. Después el carbanión resultante u otro nucleófilo reacciona con un electrófilo débil como un grupo carbonilo, un haluro de alquilo o el enlace doble de un aceptor de Michael.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y productos e identifique qué átomos de carbono en los productos es más probable que se deriven de qué átomos de carbono en los reactivos.
2. Considere si alguno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no, considere cómo podría convertirse uno de los reactivos a un nucleófilo fuerte por medio de la desprotonación de un sitio ácido o por medio de un ataque sobre un sitio electrofílico.
3. Considere cómo un sitio electrofílico u otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede experimentar un ataque por el nucleófilo fuerte para formar un enlace necesario en el producto. Dibuje el producto de esta formación del enlace.
Si no puede encontrarse un sitio electrofílico apropiado, considere otra manera de convertir uno de los reactivos en un nucleófilo fuerte.
4. Considere cómo podría convertirse el producto del ataque nucleofílico en producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.
5. Dibuje todos los pasos usando flechas curvas para mostrar el movimiento de los electrones. Procure mostrar sólo un paso a la vez.

Reacciones que involucran radicales libres Principios generales: las reacciones por radicales libres en lo general proceden por medio de mecanismos de reacción en cadena, usando un iniciador con un enlace que se rompe con facilidad (como el cloro, el bromo o un peróxido) para comenzar la reacción en cadena. Al dibujar el mecanismo, espere radicales libres intermediarios (en especial intermediarios altamente sustituidos o estabilizados por resonancia). Por lo regular no están involucrados intermediarios catiónicos e intermediarios aniónicos. Busque los radicales libres más estables y evite los radicales con energía alta como los átomos de hidrógeno.

Iniciación

1. Dibuje un paso que involucre la ruptura homolítica (radicales libres) del enlace débil en el iniciador para formar dos radicales.
2. Dibuje una reacción del radical iniciador con uno de las materias primas para formar una versión de radical libre de la materia prima.

El iniciador podría abstraer un átomo de hidrógeno o adicionarse a un enlace doble, dependiendo de qué reacción conduzca hacia el producto observado. Quizá desee considerar las energías de disociación de enlace para observar qué reacción está favorecida de manera energética.

Propagación

1. Dibuje una reacción de la versión de radical libre de la materia prima con otra molécula de una materia prima para formar un enlace necesario en el producto y generar un nuevo radical intermediario. Pueden necesitarse dos o más pasos de propagación para obtener la reacción en cadena completa.

Finalización

1. Dibuje los pasos de finalización mostrando la recombinación o destrucción de los radicales. Los pasos de finalización son reacciones secundarias y no una parte del mecanismo de formación del producto. La reacción de dos radicales libres cualesquiera para formar una molécula estable es un paso de finalización, como lo es una colisión de un radical libre con las paredes del contenedor o reactor.

Apéndice 4b

SUGERENCIAS PARA EL DESARROLLO DE SÍNTESIS MULTIPASOS

En este apéndice, consideramos cómo un químico orgánico aborda de manera sistemática un problema de síntesis multipasos. Como con los problemas de mecanismos, no existe una “fórmula” confiable que pueda usarse para resolver todos los problemas de síntesis, sin embargo, los estudiantes necesitan una guía de cómo deben comenzar.

En un problema de síntesis multipasos, la solución rara vez es aparente de inmediato. Una síntesis se desarrolla mejor de manera sistemática, trabajando a la inversa (en la dirección *retrosintética*) y considerando maneras alternas de resolución de cada paso de la síntesis. Un método retrosintético estricto requiere la consideración de todas las posibilidades para el paso final, la evaluación de cada reacción y evaluar todas las formas para crear cada uno de los precursores posibles.

Este método exhaustivo requiere de mucho tiempo. Funciona bien en una computadora poderosa, pero la mayoría de los químicos orgánicos resuelven los problemas de manera más directa abordando el aspecto crucial del problema: los pasos que construyen el esqueleto de carbono. Una vez que se ensambla el esqueleto de carbono (con funcionalidad aprovechable), la conversión de los grupos funcionales en los requeridos en la molécula objetivo es relativamente sencilla.

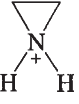
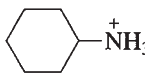
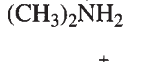
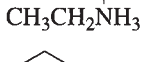
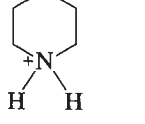
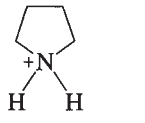
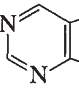
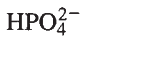
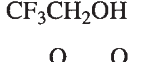
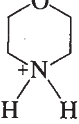
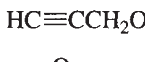
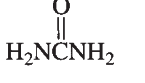
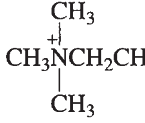
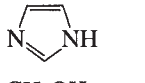
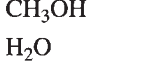
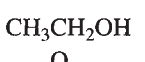
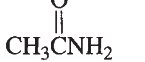
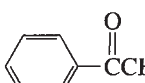
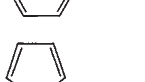
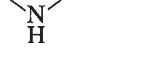
Los siguientes pasos sugieren un método sistemático para el desarrollo de una síntesis multipasos. Estos pasos deben ayudarle a organizar sus pensamientos y abordar las síntesis como lo hace la mayoría de los químicos orgánicos: por lo general en una dirección retrosintética, pero con gran énfasis en los pasos cruciales que forman el esqueleto de carbono de la molécula objetivo. Los problemas resueltos que aplican este método aparecen en las páginas 372, 413 y 499.

1. Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto objetivo, considerando qué tipos de reacciones podrían usarse para crearlos.
2. Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las materias primas (si se especifican) y observe cómo sus esqueletos podrían encajar en el esqueleto del compuesto objetivo.
3. Compare los métodos para ensamblar el esqueleto de carbono del compuesto objetivo. ¿Cuáles producen un intermediario clave con el esqueleto de carbono apropiado y los grupos funcionales posicionados de manera correcta para la conversión a la funcionalidad en la molécula objetivo?
También observe qué grupos funcionales se requieren en los reactivos para los pasos de formación del esqueleto y si son fácilmente accesibles a partir de las materias primas especificadas.
4. Escriba los pasos involucrados al ensamblar el intermediario clave con el esqueleto de carbono correcto.
5. Compare los métodos para la conversión de los grupos funcionales de los intermediarios clave en los del compuesto objetivo, y seleccione las reacciones que probablemente formen el producto correcto. Los grupos funcionales reactivos con frecuencia se adicionan en un paso final en una síntesis, para evitar que interfieran con los primeros pasos.
6. Regrese tantos pasos como sea necesario, compare los métodos en la síntesis de los reactivos necesarios para el ensamble del intermediario clave. (Este proceso quizá requiera la escritura de varias secuencias de reacción posibles y su evaluación, tomando en cuenta las materias primas específicas).
7. Resuma la síntesis completa en la dirección directa, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y compruebe que no haya errores ni omisiones.

APÉNDICE 5 Valores de pK_a para los compuestos representativos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{NH}^+$	-10.1		1.0		4.3
HI	-10		1.0		4.5
HBr	-9				4.6
$\text{CH}_3\text{CH}^+\text{OH}$	-8		1.3		4.8
$\text{CH}_3\text{C}^+\text{CH}_3$	-7.3	HSO_4^-	2.0		4.9
HCl	-7	H_3PO_4	2.1		5.1
CH_3SH_2^+	-6.8		2.5		5.2
CH_3COCH_3	-6.5	FCH_2COOH	2.7		5.3
CH_3COH^+	-6.1		2.8		5.5
H_2SO_4	-5	BrCH_2COOH	2.9		5.9
	-3.8	ICH_2COOH	3.2	HONH_3^+	6.0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$	-3.6	HF	3.2	H_2CO_3	6.4
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}^+$	-2.4	HNO_2	3.4		6.8
CH_3OH^+	-2.5		3.4	H_2S	7.0
H_3O^+	-1.7	HCOH	3.8		7.1
HNO_3	-1.3		3.9	H_2PO_4^-	7.2
$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	-1.2		4.0		7.8
	-0.60		4.2		
CH_3CNH_2	0.0				
F_3CCOH	0.2				
Cl_3CCOH	0.64				
	0.79				

APÉNDICE 5 Valores de pK_a para los compuestos representativos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
	8.0		10.7		17
	8.1		10.7		18
	8.2		10.7		20
	8.6		11.1		24.5
	8.9		11.3		25
	8.9		12.3		25
	9.1		12.4		30
	9.3		13.3		36
	9.4		13.5		36
	9.4		13.7		40
	9.5		13.9		41
	9.8		14.4		43
	10.0		15.5		43
	10.2		15.7		44
	10.2		15.9		46
	10.2		16		50
	10.3		16.0		50
	10.5		~17		
	10.6				
	10.7				
	10.7				

RESPUESTAS A PROBLEMAS SELECCIONADOS

Estas respuestas breves en ocasiones están incompletas, pero deben ponerlo en el camino correcto. Las respuestas completas a todos los problemas se encuentran en el *Manual de soluciones*.

CAPÍTULO 15

- 15.1.** (a) hexa-2,4-dieno < hexa-1,3-dieno < hexa-1,4-dieno < hexa-1,5-dieno < hexa-1,2-dieno < hexa-1,3,5-trieno;
(b) tercero < quinto < cuarto < segundo < primero.
15.8. (a) **A** es 3,4-dibromobut-1-eno; **B** es 1,4-dibromobut-2-eno;
(c) Sugerencia: **A** es el producto cinético, **B** es el producto termodinámico; (d) Isomerización a una mezcla en equilibrio. 10% **A** y 90% **B**.
15.9. (a) 1-(bromometil)ciclohexeno y 2-bromo-1-metilciclohexano.
15.11. (a) 3-bromociclopenteno; (c) PhCH_2Br **15.12.** Ambos generan el mismo carbanión alílico. **15.13.** En esta reacción, los alquilios o los reactivos de Grignard pueden usarse de manera indistinta.
(a) bromuro de alilo + fenilitio; (b) isopropilitio + 1-bromobut-2-eno;
(c) 1,4-dibromobut-2-eno + dos equivalentes de propilitio.
15.20. (b) cicloadición [4 + 2] de un butadieno con solo uno de los enlaces dobles del otro butadieno. **15.21.** 800. **15.22.** (a) 353 nm;
(b) 313 nm; (c) 232 nm; (d) 273 nm; (e) 292 nm. **15.24.** (a) aislado;
(b) conjugado; (c) acumulado; (d) conjugado; (e) conjugado; (f) acumulado y conjugado. **15.25.** (a) alilciclohexano; (b) 3-clorociclopenteno;
(c) 3-bromo-2-metilpropeno (e) 4-bromobut-2-en-1-ol y 1-bromobut-3-en-2-ol; (f) 5,6-dibromohexa-1,3-dieno, 1,6-dibromohexa-2,4-dieno y 3,6-dibromohexa-1,4-dieno (minoritario); (g) 1-(metoximetil)-2-metilciclopenteno y 1-metil-2-metilen-1-metoxi-ciclopentano; (h) y (i) aductos de Diels-Alder. **15.26.** (a) bromuro de alilo + Grignard de isobutilo;
(b) 1-bromo-3-metilbut-2-eno + $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{MgBr}$; (c) ciclopentil-MgBr + 1-bromopent-2-eno. **15.28.** (a) 19,000; (b) segunda estructura.
15.32. (a) Se isomeriza el producto, 1630 conjugados sugeridos;
(b) 2-propilciclohexa-1,3-dieno.

CAPÍTULO 16

- 16.2.** (a) +31.8 kJ/mol; (b) -88.6 kJ/mol; (c) -112.0 kJ/mol.
16.5. Dos de los ocho electrones pi no están apareados en dos orbitales no enlazados, una configuración inestable. **16.7.** (a) no aromático (los Hs internos evitan la planaridad); (b) no aromático (un átomo del anillo no tiene un orbital p); (c) aromático, [14]anuleno; (d) aromático (en el sistema externo). **16.8.** El azuleno es aromático, pero los otros dos son antiaromáticos. **16.10.** El catión (ion ciclopropenio) es aromático; el anión es antiaromático. **16.12.** (a) antiaromático si es plano;
(b) aromático si es plano; (c) aromático si es plano; (d) antiaromático si es plano; (e) no aromático; (f) aromático si es plano.
16.14. fluoroborato de ciclopropenio. **16.19.** (a) aromático;
(b) aromático; (c) no aromático; (d) aromático; (e) aromático;
(f) no aromático; (g) aromático. **16.24.** (a) fluorobenceno;
(b) 4-fenilbut-1-ino; (c) 3-metilfenol o *m*-cresol; (d) *o*-nitroestireno;
(e) ácido *p*-bromobenzoico; (f) éter isopropil fenílico; (g) 3,4-dinitrofenol; (h) éter bencil étfico. **16.25.** 3-fenilprop-2-en-1-ol.
16.28. (a) *o*-diclorobenceno; (b) *p*-nitroanisol; (c) ácido 2,3-dibromobenzoico; (d) 2,7-dimetoxinaftaleno; (e) ácido *m*-clorobenzoico;
(f) 2,4,6-triclorofenol; (g) 2-*sec*-butilbenzaldehído; (h) fluoroborato de ciclopropenio. **16.30.** El segundo se desprotona a un anión

ciclopentadienilo aromático. **16.31.** (d), (e) La cuarta estructura, con dos anillos de tres miembros, era considerada la más probable y se le llamaba benceno de Ladenburg. **16.37.** (a) tres; (b) uno;
(c) *meta*-dibromobenceno. **16.38.** (a) α -cloroacetofenona;
(b) 4-bromo-1-etilbenceno. **16.45.** 2-isopropil-5-metilfenol.

CAPÍTULO 17

- 17.4.** El complejo sigma para el *p*-xileno tiene la carga + en dos carbonos 2° y un carbono 3°, en comparación con tres carbonos 2° en el benceno. **17.10.** El bromo *se adiciona* al alqueno pero *se sustituye* en el éter arílico, emitiendo HBr gaseoso. **17.11.** Se usa un ácido fuerte para la nitración y se protona el grupo amino de la anilina a un grupo $-\text{NH}_3^+$ desactivador. **17.13.** 1-Bromo-1-clorociclohexano; el catión intermediario es estabilizado por la forma de resonancia de un ion bromonio. **17.14.** (a) 2,4- y 2,6-dinitrotolueno; (b) 3-cloro-4-nitrotolueno y 5-cloro-2-nitrotolueno; (c) ácido 3- y 5-nitro-2-bromobenzoico; (d) ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico (e) 5-metil-2-nitrofenol y 3-metil-4-nitrofenol. **17.17.** (a) fenilciclohexano; (b) *o*- y *p*-metilanisol, con productos de polialquilación; (c) 1-isopropil-4-(1,1,2-trimetilpropil)benceno. **17.18.** (a) fenilciclohexano;
(b) *ter*-butilbenceno; (c) *p*-di-*ter*-butilbenceno; (d) *o*- y *p*-isopropiltolueno. **17.19.** (a) *ter*-butilbenceno; (b) 2- y 4-*sec*-butiltolueno;
(c) no hay reacción; (d) (1,1,2-trimetilpropil)benceno.
17.20. (a) *sec*-butilbenceno y otros; (b) Correcto; (c) +disustituido, trisustituido; (d) No, desactivado; (e) Correcto.
17.22. (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COCl}$, benceno, AlCl_3 ;
(b) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, benceno, AlCl_3 ; (c) PhCOCl , benceno, AlCl_3 ;
(d) CO/HCl , $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}$, anisol; (f) Clemmensen en (b);
(g) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$, benceno, AlCl_3 después Clemmensen.
17.23. El fluoruro sale en un paso exotérmico rápido; el enlace C—F es el único ligeramente debilitado en el estado de transición como el del reactivo (postulado de Hammond). **17.25.** (a) 2,4-dinitroanisol;
(b) 2,4- y 3,5-dimetilfenol; (c) *N*-metil-4-nitroanilina; (d) 2,4-dinitrofenilhidracina. **17.29.** (a) (triclorometil)hexaclorociclohexano;
(c) *cis*- y *trans*-1,2-dimetilciclohexano; (d) 1,4-dimetilciclohexa-1,4-dieno. **17.30.** (a) ácido benzoico; (b) ácido tereftálico (ácido bencen-1,4-dicarboxílico); (c) ácido ftálico (ácido bencen-1,2-dicarboxílico). **17.33.** 60% beta, 40% alfa, razón de las reactividades = 1.9 a 1. **17.36.** (a) 1-bromo-1-fenilpropano. **17.38.** (a) HBr, después el reactivo de Grignard con óxido de etileno; (b) CH_3COCl y AlCl_3 , después Clemmensen, Br_2 y luz, después $^-\text{OCH}_3$; (c) nitrato, después Br_2 y luz, después NaCN. **17.40.** (a) 3-etoxitolueno;
(b) acetato de *m*-tolilo; (c) 2,4,6-tribromo-3-metilfenol; (d) 2,4,6-tribromo-3-(tribromometil)fenol; (e) 2-metil-1,4-benzoquinona;
(f) 2,4-di-*ter*-butil-3-metilfenol. **17.50.** indanona. **17.55.** La especie amarilla es el catión trifenilmetilo. **17.60.** Control cinético a 0 °C, control termodinámico a 100 °C.

CAPÍTULO 18

- 18.1.** (a) 5-hidroxihexan-3-ona; etil β -hidroxipropil cetona;
(b) 3-fenilbutanal; β -fenilbutiraldehído; (c) *trans*-2-metoxiciclohexanocarbaldehído; (d) 6,6-dimetilciclohexa-2,4-dienona.
18.2. (a) 2-fenilpropanal; (b) acetofenona. **18.3.** No hay hidrógenos γ .

18.5. (a) <200, 280; (b) 230, 310; (c) 280, 360; (d) 270, 350.
18.9. (a) heptan-3-ona; (b) fenilacetnitrilo; (c) bencilciclopentilcetona.
18.11. (a) alcohol bencílico; (b) benzaldehído; (c) hept-1-en-3-ona.
 (d) 3-butilpenta-1,4-dien-3-ol; **18.14.** El $[(CH_3)_3P-R]^+$ podría perder un protón del CH_3 . **18.17.** (a) Wittig del $PhCH_2Br + acetona$; (b) Wittig del $CH_3I + PhCOCH_3$; (c) Wittig del $PhCH_2Br + PhCH=CHCHO$; (d) Wittig del $EtBr + ciclohexanona$.
18.19. segundo < cuarto < primero < tercero. **18.23.** Isómeros *Z* y *E*. **18.24.** (a) ciclohexanona y metilamina; (b) butan-2-ona y amoniaco; (c) acetaldehído y anilina; (d) 6-aminohexan-2-ona.
18.28. (a) benzaldehído y semicarbacida; (b) alcanfor e hidroxilamina; (c) tetralona y fenilhidracina; (d) ciclohexanona y 2,4-DNP; (e) 4-(*o*-aminofenil)butan-2-ona. **18.31.** (a) tetralona y etanol; (b) acetaldehído y propan-2-ol; (c) hexano-2,4-diona y etanodiol; (d) tetralona y propano-1,3-diol; (e) 5-hidroxipentanal y ciclohexanol; (f) $(HOCH_2CH_2CH_2)_2CHCHO$. **18.35.** (a) ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico; (b) ácido 4-oxociclohexanocarboxílico; (c) ácido 3-oxociclohexanocarboxílico; (d) ácido *cis*-3,4-dihidroxiciclohexanocarboxílico. **18.37.** (a) indano; (b) hexano; (c) etilen acetal de la 2-propilciclohexanona; (d) propilciclohexanona. **18.42.** 240 nm y 300–320 nm. **18.43.** hexano-2,5-diona. **18.44.** 1-fenilbutan-2-ona (bencilcicetona). **18.47.** ciclobutanona. **18.52.** (todos cat. por H^+) (a) ciclobutanona e hidroxilamina; (b) benzaldehído y ciclopentilamina; (c) bencilamina y ciclopentanona; (d) β -tetralona y etilenglicol; (e) ciclohexilamina y acetona; (f) ciclopentanona y metanol.
18.57. (a) $NaBD_4$, después H_2O ; (b) $NaBD_4$, después D_2O ; (c) $NaBH_4$, después D_2O . **18.60.** (a) $CH_3CH_2CH_2COCl$ y $AlCl_3$, después Clemmensen; (b) $EtMgBr$, después H_3O^+ ; (c) $Cl_2/FeCl_3$, después proceso Dow al fenol; $NaOH$, CH_3I , después Gatterman; (d) oxidar al ácido, $SOCl_2$, después $AlCl_3$. **18.64.** (a) hexan-3-ona; (b) 2- y 3-hexanona; (c) hexan-2-ona; (d) ciclodecanona; (e) 2- y 3-metilciclodecanona. **18.66.** **A** es heptan-2-ona. **18.72.** (b) El “éter THP” es un acetal, estable en base pero hidrolizado por el ácido.
18.73. **A** es el etileno cetal de la butan-2-ona; **B** es butan-2-ona.
18.74. *trans*-but-2-enal (crotonaldehído).

CAPÍTULO 19

19.1. La piridina, la 2-metilpiridina, la pirimidina, el pirrol, el imidazol, el indol y la purina son aromáticos. **19.3.** (a) pentan-2-amina; (b) *N*-metilbutan-2-amina; (c) *m*-aminofenol; (d) 3-metilpirrol; (e) *trans*-ciclopentano-1,2-diamina; (f) *cis*-3-aminociclohexanocarbaldehído. **19.4.** (a) se resuelve (carbonos quirales); (b) no se resuelve (invierte los N); (c) simétrico; (d) no se resuelve; el protón en el N es eliminable; (e) se resuelve (sal cuaternaria quiral).
19.6. (a) anilina < amoniaco < metilamina < $NaOH$; (b) *p*-nitroanilina < anilina < *p*-metilanilina; (c) pirrol < anilina < piridina < piperidina; (d) 3-nitropirrol < pirrol < imidazol. **19.7.** (a) amina secundaria; (b) amina primaria; (c) alcohol. **19.8.** isobutilamina
19.9. (a) piperidina; (b) dietilmetilamina; (c) propanal; (d) propan-1-ol.
19.16. (a) bencilamina + CH_3I en exceso; (b) 1-bromopentano + NH_3 en exceso; (c) bromuro de bencilo + NH_3 en exceso.
19.17. (a) $CH_3CONHCH_2CH_3$; (b) $PhCON(CH_3)_2$; (c) *N*-hexanoilpiperidina. **19.23.** (a) cloruro de ciclohexanodiazonio (después ciclohexanol y ciclohexeno); (b) *N*-etil-*N*-nitrosohexan-2-amina; (c) *N*-nitrosopiperidina; (d) cloruro de benconodiazonio.
19.25. (a) diazotizar, después HBF_4 , calentar; (b) diazotizar, después $CuCl$; (c) proteger el (CH_3COCl) , después 3 $CH_3I/AlCl_3$, H_3O^+ , diazotizar, H_3PO_2 ; (d) diazotizar, después $CuBr$; (e) diazotizar, después KI ; (f) diazotizar, después $CuCN$; (g) diazotizar, después H_2SO_4 , H_2O , calor; (h) diazotizar, después acoplar con resorcinol.

19.26. (a) CH_3NH_2 , $Na(AcO)_3BH$; (b) $PhCHO$, $Na(AcO)_3BH$; (c) anilina/ H^+ , después $LiAlH_4$; (d) H_2NOH/H^+ , después $LiAlH_4$; (e) H_2NOH/H^+ después $LiAlH_4$; (f) piperidina + ciclopentanona + $Na(AcO)_3BH$. **19.31.** (a) nitrar, reducir; (b) bromar, después nitrar y reducir; (c) nitrar, después bromar y reducir; (d) oxidar a tolueno, después nitrar y reducir. **19.33.** Reordenamiento de Hofmann con retención de la configuración. **19.38.** sólo (b), (d), (f) y (h).
19.40. (a) 2-feniletilamina; (b) butano-1,4-diamina; (c) *trans*-2-fenilciclopropanamina. **19.53.** (a) trietilamina; (b) Se convierte un ácido a su sal de amonio sólida. (c) Enjuagar la ropa con vinagre diluido (ácido acético). **19.56.** **A** es butan-2-amina; **B** es dietilamina.
19.58. 2,2-dimetilpropan-1-amina.

CAPÍTULO 20

20.2. (a) ácido 3-metil-2-yodopentanoico; ácido β -metil- α -yodovalérico; (b) ácido (*Z*)-3,4-dimetilhex-3-enoico; (c) ácido 2,3-dinitrobenzoico; (d) ácido *trans*-1,2-ciclohexanodicarboxílico; (e) ácido 2-clorobenceno-1,4-dicarboxílico; ácido 2-clorotereftálico; (f) ácido 3-metilhexanodioico; ácido β -metilaláldico. **20.3.** (a) primero, segundo, tercero; (b) tercero, segundo, primero; (c) tercero, segundo, cuarto, primero.
20.7. OH ácido amplio centrado aproximadamente 3000; carbonilo conjugado aproximadamente 1690; $C=C$ aproximadamente 1650.
20.8. (a) ácido propanoico; (b) triplete del protón $-CHO$ entre $\delta 9$ y $\delta 10$.
20.11. (a) $KMnO_4$; (b) $KMnO_4$; (c) $PhMgBr + \text{óxido de etileno}$, oxidar; (d) PBr_3 , Grignard, CO_2 ; (e) $KMnO_4$, concentrado, calor; (f) KCN , después H_3O^+ . **20.15.** (a) metanol y ácido salicílico, H^+ ; disolvente metanol, agente deshidratante; (b) metanol y ácido fórmico, H^+ , destilación del producto a medida que se forma; (c) etanol y ácido fenilacético, H^+ , disolvente etanol, agente deshidratante.
20.16. (a) vea la esterificación de Fischer; (b) $C-^{18}O-CH_3$; (c) espectrometría de masas. **20.19.** (a) ácido fenilacético y $LiAlH_4$; (b) ácido fenilacético y $LiAlH_4$, después PCC; (c) ácido 3-oxociclohexanocarboxílico + B_2H_6 , después H_3O^+ . **20.21.** (a) benceno + CH_3CH_2COCl , $AlCl_3$; o ácido propanoico + 2 $PhLi$, después H_3O^+ ; (b) Adicionar 2 CH_3Li , después H_3O^+ . **20.36.** (a) Grignard + CO_2 ; o KCN , después H_3O^+ ; (b) $KMnO_4$, concentrado, calor; (c) Ag^+ ; (d) $SOCl_2$, después $Li(t-BuO)_3AlH$; o $LiAlH_4$, después PCC; (e) CH_3OH , H^+ ; o CH_2N_2 ; (f) $LiAlH_4$ o B_2H_6 ; (g) $SOCl_2$, después exceso de CH_3NH_2 . **20.38.** diastéromeros. **20.40.** (a) ácido 2-fenilpropanoico; (b) ácido 2-metilpropenoico; (c) ácido *trans*-hex-2-enoico.
20.45. (a) almacén; heptaldehído, estudiantes, ácido heptanoico; (b) oxidación por el aire; (c) preparar muestras recientes inmediatamente antes del uso. **20.50.** ácido fenoxiacético.

CAPÍTULO 21

21.2. No hay $C-H$ del aldehído en 2700 y 2800; no hay $O-H$ del ácido centrado en 3000. **21.4.** (a) $C=O$ del cloruro de ácido en 1810; (b) $H_2C=CHCONH_2$ de la amida primaria en 1640, dos $N-H$ alrededor de 3300; (c) doble absorción del $C=O$ del anhídrido en 1740 y 1810. **21.5.** (a) acrilamida; (b) lactona del ácido 5-hidroxiheptanoico.
21.8. (a) etanol, cloruro de propionilo; (b) fenol, cloruro de 3-metilhexanoilo; (c) alcohol bencílico, cloruro de benzoilo; (d) ciclopropanol, cloruro de ciclohexanocarbonilo; (e) alcohol *t*-butílico, cloruro de acetilo; (f) alcohol alílico, cloruro de succinoilo. **21.9.** (a) dimetilamina, cloruro de acetilo; (b) anilina, cloruro de acetilo; (c) amoniaco, cloruro de ciclohexanocarbonilo; (d) piperidina, cloruro de benzoilo.
21.10. (i) $PhCH_2OH$; (ii) Et_2NH . **21.25.** (a) butan-1-amina; (b) ciclohexiletilamina; (c) $(CH_2)_6NH$ (anillo de 7 miembros); (d) morfina; (e) ciclohexilmetilpropilamina.

21.30. (a) benceno + cloruro de acetilo; (b) benceno + cloruro de benzoilo; (c) benceno + cloruro de butirilo, después Clemmensen.
21.32. (a) alcohol *n*-octílico, anhídrido fórmico acético (no hay cloruro de formilo); (b) alcohol *n*-octílico, anhídrido acético (económico, fácil de usar); (c) anhídrido ftálico, amoniaco (el anhídrido forma la monoamida); (d) anhídrido succínico, metanol (el anhídrido forma el monoéster). **21.34.** (a) anhídrido acético; (b) metanol, H^+ ; (c) $LiAlH_4$, después protonar; (d) $PhNH_2$, entibiar. **21.37.** (a) $SOCl_2$, después $HN(CH_3)_2$, después $LiAlH_4$; (b) anhídrido acético, después $LiAlH_4$. **21.38.** (a) $SOCl_2$, después NH_3 , después $POCl_3$; (b) $LiAlH_4$, formar tosilato, $NaCN$; (c) Fe/HCl , diazotizar, $CuCN$.
21.45. (a) benzoato de etilo; (b) anhídrido benzoico acético; (c) $PhCONHPh$; (d) 4-metoxibenzofenona; (e) Ph_3COH ; (f) benzaldehído. **21.48.** (a) anhídrido fórmico acético; (b) $SOCl_2$, después CH_3COONa ; (c) cloruro de oxalilo; (d) H^+ y calentar para formar el anhídrido, después un equivalente de $(CH_3)_2CHOH$; (e) oxidar el aldehído con Ag^+ , después formar la lactona con H^+ ; (f) $NaBH_4$ para reducir el aldehído después H^+ para formar la lactona.
21.51. (después H^+) (a) $HCOOH + PhOH$; (b) $CH_3CH_2COOH + CH_3CH_2OH$; (c) ácido 3-(*o*-hidroxifenil)propanoico; (d) $(CH_2OH)_2 + (COOH)_2$. **21.55.** (a) Ph_3COH ; (b) 3 $EtMgBr + EtCOOEt$, después H_3O^+ . **21.58.** (a) carbonato de diisopropilo; (b) $PhNHCOOCH_3$; (c) $(CH_3)_3COH$.
21.59. A es hexanonitrilo; B es hexanamida. **21.62.** Anhídrido acético; adicionar agua para hidrolizarlo al ácido acético diluido.
21.64. $CH_3CH_2OCOCH_3CN$ **21.65.** crotonato de etilo.
21.67. δ -valerolactama.

CAPÍTULO 22

22.8. (a) $PhC(NCH_3)CH_3$; (b) $CH_2=C(Ph)NMe_2$; (c) ciclohexanona fenil imina; (d) piperidina enamina de la ciclohexanona.
22.9. (a) enamina + bromuro de alilo; (b) enamina + $PhCH_2Br$; (c) enamina + $PhCOCl$. **22.13.** (a), (b) ciclopentanocarboxilato y cloroformo/yodoformo; (c) $PhCOCBr_2CH_3$. **22.19.** (a) 3-hidroxi-2-metilpentanal; (b) 2,4-difenil-3-hidroxibutanol. **22.20.** retro aldólica, inversa de la condensación aldólica. **22.24.** (a) 2-etilhex-2-enal; (b) 1,3-difenilbut-2-en-1-ona; (c) 2-ciclohexilidenciclohexanona.
22.26. $PhCH=CHCOCH=CHPh$, "dibenzalacetona".
22.28. (a) 3,3-difenil-2-metilprop-2-enal; (b) 1-fenil-4,4-dimetilpent-2-en-1-ona. **22.29.** benzaldehído y acetaldehído. **22.32.** (a) butanal y pentanal (no); (b) dos $PhCOCH_2CH_3$ (sí); (c) acetona y $PhCHO$ (sí); (d) 6-oxoheptanal (sí, pero también hay un ataque por el enolato del aldehído); (e) nonano-2,8-diona (sí). **22.34.** (a) transesterificación a una mezcla de ésteres metílico y etílico; (b) saponificación.
22.35. no hay un segundo protón alfa para formar el enolato final y conducir la reacción a la finalización. **22.36.** (a) 2-metil-3-oxopentanoato de metilo; (b) 2,4-difenil-3-oxobutanoato de etilo.
22.37. 2-bencil-5-fenil-3-oxopentanoato de metilo.
22.38. (a) butirato de etilo; (b) fenilacetato de metilo; (c) 3-metilbutanoato de etilo o nombre común: isovalerato de etilo.
22.42. (a) $PhCO-CH(Ph)COOCH_3$; (b) mala elección, cuatro productos; (c) $EtOCOCO-CH_2COOEt$; (d) $EtOCOCH(CH_3)COOEt$.
22.43. (a) $PhCOOEt + CH_3CH_2COOEt$; (b) $PhCH_2COOMe + MeOCOCOOMe$; (c) $(EtO)_2C=O + PhCH_2COOEt$; (d) $(CH_3)_3CCOOMe + CH_3(CH_2)_3COOMe$. **22.47.** éster malónico alquilado con; (a) $PhCH_2Br$; (b) CH_3I doble; (c) $PhCH_2CH_2Br$; (d) $Br(CH_2)_4Br$ (doble). **22.49.** (a) 4-fenilbutan-2-ona; (b) ciclo-butilmetilcetona; (c) ciclopentanona. **22.50.** Éster acetoacético alquilado con; (a) $PhCH_2Br$; (b) $Br(CH_2)_4Br$ (doble); (c) $PhCH_2Br$, después $CH_2=CHCH_2Br$ **22.53.** Alquilar la enamina de la

ciclohexanona con MVK. **22.56.** (a) anión del éster malónico + cinamato de etilo; (b) anión del éster acetoacético + acrilonitrilo, después H_3O^+ ; (c) enamina de la ciclopentanona + acrilonitrilo, después H_3O^+ ; (d) enamina de la 2-metilciclopentanona + $PhCOCH=CH_2$, después H_3O^+ ; (e) alquilar el éster acetoacético con CH_3I , después MVK, después H_3O^+ ; (f) ciclopentanona + $(CH_2=CH)_2CuLi$.
22.62. (1) $g < b < f < a < e < c < d$; (2) a, c, d, e.
22.70. Alquilar con: (a) $PhCH_2Br$; (b) CH_3CH_2Br , después (bromometil)ciclopentano; (c) $Br(CH_2)_5Br$, alquilar en cada extremo para formar un anillo de ciclohexano. **22.71.** Alquilar con: (a) CH_3CH_2Br , después $PhCH_2Br$; (b) $Br(CH_2)_4Br$; (c) MVK (hidrólisis, descarboxilación, después el aldol forma el producto). **22.75.** (a) Dieckmann del adipato dimetílico, alquilación por bromuro de alilo, hidrólisis y descarboxilación; (c) Robinson con $CH_3CH=CHCOCH_3$, después reducción. (d) formar la enamina o el enolato, acilar con $CICOOEt$, metilar con CH_3I , formar el aldol con benzaldehído. **22.77.** (a) $EtCOPh + MVK$; (b) ciclohexanona y etilvinilcetona; (c) ciclohexanona y $(CH_3)_2C=CHCOCH_3$.

CAPÍTULO 23

23.2. (a) dos C^* , dos pares de enantiómeros; (b) un C^* , un par de enantiómeros; (c) cuatro C^* , ocho pares de enantiómeros; tres C^* , cuatro pares de enantiómeros. **23.5.** (R) para la serie D, (S) para la serie L. **23.15.** 28% alfa, 72% beta. **23.19.** El galactitol es simétrico (*meso*) y aquiral. **23.20.** La L-glucosa tiene la misma estructura que la D-glucosa, pero con los extremos CHO y CH_2OH intercambiados.
23.21. (a) ácido D-manónico; (b) ácido D-galactónico; (c) el Br_2 no oxida cetosas. **23.22.** (a) ácido D-manárico; (b) ácido D-galactárico.
23.23. A es galactosa; B es glucosa. **23.24.** (a) no reductora; (b) reductora; (c) reductora; (d) no reductora; (e) reductora; (f) la "sacarosa" es no reductora; debe tener terminación "-osido".
23.27. glucosa, benzaldehído y HCN (tóxico). **23.38.** A = D-galactosa; B = D-talosa; C = D-lixosa; D = D-treosa. **23.39.** E = D-ribosa; F = D-eritrosa. **23.44.** reductora y mutarrotatoria. **23.45.** reductora y mutarrotatoria. **23.46.** La trehalosa es α -D-glucopiranosil- α -D-glucopiranosida. **23.47.** La melibiosa es 6-O-(6-O-(α -D-galactopiranosil))-D-glucopiranosida. **23.58.** (a) D-ribosa; (b) D-altrosa; (c) L-eritrosa; (d) L-galactosa; (e) L-idosa. **23.65.** (a) D-arabinosa y D-lixosa; (b) D-treosa; (c) X = D-galactosa; (d) No; la hexosa ópticamente activa se degrada a una pentosa ópticamente activa que se oxida a un ácido aldárico ópticamente activo; (e) la D-treosa forma un ácido aldárico ópticamente activo. **23.66.** (a) D-tagatosa es una cetohexosa, el epímero en C4 de la D-fructosa. (b) Una piranosa con el carbono anomérico (C2) enlazado al átomo de oxígeno del C6. **23.67.** D-altrosa.
23.71. (a) no; (b) sí; (c) Sólo aplica al ADN de cadena doble.

CAPÍTULO 24

24.6. Como en el pirrol, el par no enlazado en el N del indol es parte del sexteto aromático. Un N en la histidina es como el de la piridina, con el par no enlazado en un orbital híbrido sp^2 . **24.9.** Aminación reductiva (a) $CH_3COCOOH$; (b) $(CH_3)_2CHCH_2COCOOH$; (c) $HOCH_2COCOOH$; (d) $H_2NCOCH_2CH_2COCOOH$.
24.10. Comenzar con (a) CH_3COOH ; (b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2COOH$; (c) $HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$. **24.11.** éster *N*-ftalimidomalónico y (a) $(CH_3)_2CHBr$; (b) $PhCH_2Br$; (c) $BrCH_2CH_2COO^-$; (d) $(CH_3)_2CHCH_2Br$. **24.15.** El grupo amino libre del enantiómero L desalilado debe protonarse (y ser soluble) en ácido diluido.
24.23. (a) sustitución nucleofílica aromática; (b) Edman sólo rompe el aminoácido N-terminal, dejando el resto de la cadena intacta para la degradación posterior. **24.25.** Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli- NH_2 .

R4 Respuestas a problemas seleccionados

24.27. Adicionar cloroformiato de etilo, después Gli, cloroformiato de etilo, después Leu. Desproteger usando H_2 y Pd. **24.30.** Adicionar TFA (CF_3COOH), después Boc-Gli y DCC; después TFA, después Boc-Leu y DCC, después HF. **24.34.** (a) púrpura de Ruhemann; (b) alanina; (c) $CH_3CONH(CH_2)_4CH(COOH)NHCOCH_3$; (d) L-prolina y acetil-D-prolina; (e) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(NH_2)CN$; (f) isoleucina; (g) ácido 2-bromo-4-metilpentanoico (después diagnóstico diferencial con agua); (h) ácido 2-amino-4-metilpentanoico o leucina. **24.35.** (a) $NH_3/H_2/Pd$; (b) $Br_2/PBr_3, H_2O$, exceso de NH_3 ; (c) $NH_3/HCN/H_2O, H_3O^+$; (d) síntesis de Gabriel-éster malónico. **24.37.** Convertir el alcohol en un tosilato y desplazar con exceso de amoníaco. **24.42.** éster metílico de aspartilfenilalanina. **24.43.** Fen-Ala-Gli-Met-Ala. **24.46.** (a) amida C-terminal ($CONH_2$), o amida (Gln) de la Glu; (b) La Glu N-terminal es una amida cíclica (un grupo “piroglutamilo”) que bloquea de manera efectiva el N-terminal. La Pro C-terminal es una amida. **24.49.** La ornitina es $H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$, un homólogo de la lisina, con un PIE similar. **24.51.** Ala-Lis-Fen-Gln-Gli-Tir-Arg-Ser-Leu-Ile.

CAPÍTULO 25

25.2. La hidrogenación de la trilinoleína (pe debajo de los $-4^\circ C$) forma triestearina (pe de $72^\circ C$). **25.9.** El estradiol es un fenol, soluble en hidróxido de sodio acuoso. **25.13.** (1) sesquiterpeno; (2) monoterpeno; (3) monoterpeno; (4) sesquiterpeno. **25.15.** (a) un triglicérido (una grasa); (b) un detergente de sulfato de alquilo; (c) una cera; (d) un sesquiterpeno; (e) una prostaglandina; (f) un esteroide. **25.17.** (a) $H_2/Ni, LiAlH_4$; (b) H_2/Ni ; (c) ácido esteárico de (b), adicionar $SOCl_2$, después octadecan-1-ol (a); (d) O_3 , después $(CH_3)_2S$; (e) $KMnO_4$, después H^+ ; (f) Br_2/PBr_3 , después H_2O . **25.19.** reducir ($LiAlH_4$), esterificar con ácido sulfúrico. **25.21.** (a) Precipitar el estearato de sodio en ácido

diluido o Ca^{2+} ; (b) “cera” de parafina no se saponifica; (c) El ácido mirístico muestra propiedades ácidas cuando se trata con una base; (d) La trioleína decolora el Br_2 en CCl_4 . **25.28.** El ácido petroselénico es el ácido *cis*-octadec-6-enoico.

CAPÍTULO 26

26.1. Los intermediarios radicales no serían bencílicos si se adicionaran con la otra orientación. **26.3.** Es más probable que los hidrógenos bencílicos se abstraigan. **26.4.** Todos se adicionan para formar el carbocatión más altamente sustituido. **26.5.** (a) es posible; (b) es muy bueno; (c) es terrible. **26.6.** El catión en el extremo de una cadena abstrae el hidruro de una posición bencílica a la mitad de una cadena. En el isobutileno, un catión terciario tendría que abstraer un hidruro de una posición secundaria; poco probable. **26.15.** El tercer grupo hidroxilo del glicerol permite el enlazamiento cruzado de las cadenas (con un ácido tereftálico enlazado con dos de estos grupos hidroxilo), lo que forma un poliéster muy rígido. **26.19.** El glicerol permite el enlazamiento cruzado, como en el problema 26-15. **26.23.** (a) un poliuretano; (b) polímero de condensación; (c) $HO(CH_2)_3NH_2$ y CO_2 . **26.24.** (a) un poliéster; (b) polímero de condensación; (c) tereftalato dimetílico y butano-1,4-diol; transesterificación. **26.25.** (a) una poliurea; (b) polímero de condensación; (c) $H_2N(CH_2)_9NH_2$ y CO_2 . **26.26.** (a) poliéter (polímero de adición); (b) óxido de etileno; (c) catalizador básico. **26.27.** (a) polímero de adición; un caucho sintético; (b) 2-clorobuta-1,3-dieno (“cloropreno”). **26.28.** (a) $-CH_2-O-[CH_2-O]-$; (c) polímero de adición. **26.31.** (b) y (c) No a ambos. El poli(acetato de vinilo) es un polímero de adición. Los enlaces de éster no están en la cadena de polímero principal; (d) El alcohol vinílico (la forma enólica del acetaldehído) no es estable.

CRÉDITOS FOTOGRÁFICOS

página 1:	ABIOMED/Getty Images/Newscom	página 730:	Edmond Van Hoorick/Getty Images, Inc./PhotoDisc
página 2 (1):	suebee65/iStockphoto	página 795:	Thomas Eisner y Daniel Aneshansley/Thomas Eisner and Daniel Aneshansley, Cornell University.
página 2 (2):	S. Solum/Getty Images, Inc./PhotoDisc	página 841:	Thomas Eisner, Cornell University
página 2 (3):	David T. Roberts/Nature's Images/Photo Researchers, Inc.	página 854:	Richard Megna/Fundamental Photograph
página 2 (4):	Dorling Kindersley	página 884:	SuperStock, Inc.
página 68:	Jerry Mason/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.	página 956:	OSF/Fogden, M/Animals Animals/Earth Scenes
página 91:	AP Wide World Photos	página 1019:	Richard Reid/Animals Animals/Earth Scenes
página 93:	Alamo Area Council of Governments	página 1023:	Ian Kimber
página 94 (superior):	Peter Jordan/Alamy	página 1024:	NASA/Langley Research Center
página 94 (inferior):	Ifm-Geomar Leibniz Institute of Marine Sciences localizado en Kiel (Alemania).	página 1027:	Ted Horowitz/Corbis/Stock Market
página 95:	AP Wide World Photos	página 1032:	Lya Cattel/iStockphoto
página 207 (superior):	David Parker/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.	página 1085:	Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
página 207 (inferior):	Roger Viollet/Getty Images, Inc./Liaison	página 1134:	Andy Sacks/Getty Images Inc./Stone Allstock
página 219:	Corbis/Bettmann	página 1137:	Judy Davidson/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
página 311:	Kellogg Brown & Root Inc.	página 1138:	Institut Pasteur/CNRI/Phototake NYC
página 345:	Tom Bochsler/Pearson Education/PH College	página 1145:	Dr. Gopal Murti/Phototake NYC
página 350:	Parr Instrument Company	página 1189:	Chris Thomaidis/Getty Images Inc./Stone Allstock
página 391:	John Blaustein/John Blaustein Photography	página 1190:	James King-Holmes/OCMS/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
página 392:	Eric Lawton/Shutterstock	página 1191:	Silver Burdett Ginn
página 429:	AP Wide World Photos	página 1192 (superior):	Michael Abbey/Photo Researchers, Inc.
página 455:	Marty Cordano/DRK Photo	página 1192 (inferior):	Ralph C. Eagle, Jr., M.D./Photo Researchers, Inc.
página 469:	AP Wide World Photos	página 1201:	S. Solum/Getty Images, Inc./PhotoDisc
página 495:	Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.	página 1211:	Martin Rotker/Phototake NYC
página 497:	Richard Megna/Fundamental Photographs, NYC	página 1213:	Charles Sheppard, University of Warwick
página 541:	Kratos Analytical Inc.	página 1222:	Oliver Meckes & Nicole Ottawa/Photo Researchers, Inc.
página 567:	Varian, Inc.	página 1231:	Thien Eu/Shutterstock
página 612 (izquierda):	Simon Fraser/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.	página 1232:	E.I. DuPont de Nemours & Co., Inc.
página 612 (derecha):	Lunagraphix/Photo Researchers, Inc.	página 1233 (superior):	Oliver Meckes & Nicole Ottawa/Photo Researchers, Inc.
página 626:	Warren Anatomical Museum, Countway Library of Medicine, Harvard Medical School	página 1233 (inferior):	Cortesía de Dupont
página 655:	Jim Sugar Photography/Corbis/Bettmann		
página 694:	NASA/JPL/University of Colorado		
página 697:	Pavel Chelko/Shutterstock		
página 708:	Estampilla de la colección privada del profesor C. M. Lang, fotografía por Gray J. Shulfer, University of Wisconsin, Stevens Point. "1966, Belgium (Scott #624)"; Scott Standard Postage Stamp Catalogue, Scott Pub. Co., Sidney, Ohio.		

ÍNDICE

- A**
- Absorción ultravioleta (UV)**
 ácidos carboxílicos, 953
 aldehídos, 818-819
 cetonas, 818-819, 819f
 compuestos aromáticos, 738-739, 739f, 739t
 espectroscopia, 511, 694-700
 interpretación de espectros, 699-700
 luz ultravioleta y transiciones electrónicas, 695-697
 máximos de absorción de algunas moléculas, 699-700, 699t
 obtención de un espectro ultravioleta, 697-699
 región espectral, 694-695
- Absortividad molar**, 698-699
- Aceite**
 de motor, 68
 pesado, 94t
- Aceites**, 1201-1204
 esenciales, 1214, 1214t
 minerales, 94
- Aceptor de Michael**, 1082, 1082t
- Acetaldehído**
 condensación aldólica, 1059, 1062
 estructura, 18t, 290f
 propiedades físicas, 811-813
- Acetales**, 847-850, 852-853
 cíclicos, 849-850
 de etileno (cetales), 849-850
- Acetamida**, 74, 75
- Acetaminofeno**, 844
- Acetato**
 de celulosa, 1097
 de etilo, 74, 1068-1069, 1071
 de geranilo, 980
 de isoamillo, 980
 de sodio, 13
 mercúrico, 335
- Acetileno**, 9, 388-392, *Vea también* Alquino(s)
 ángulo de enlace, 46f
 en la síntesis del dec-3-ino, 396
 estructura, 392-393
 geometría lineal, 51f
- Acetiluro de sodio**, 395, 401, 437
- Acetoacetato**
 de etilo, 1079-1080
 de ter-butilo, 574f
- Acetofenona**, 734, 1055
- Acetona**, 74, 237, 291f, 1081
 fórmula molecular, 18t
 momento dipolar molecular, 62f
- Acetonitrilo**, 9, 75, 237
 estructura electrónica, 984
 fórmula molecular, 18t
 momento dipolar molecular, 62f
- Acetonuro de fluocinolona**, 850, 1212f
- Acidez**
 alcoholes y fenoles, 431-434, 431t
 alquinos, 393-394, 393f
 efectos estructurales, 28-29
- Ácido**
 acético, 73, 74, 290f, 355
 efectos de resonancia, 14
 espectro de RMN de protón, 573, 573f
 fórmula estructural, 18t
 fuerza relativa y base conjugada, 25f
 síntesis con el éster malónico, 1076
- adípico**, 950
- aldárico**, 1114
- aldónico**, 1113
- alifático**, 937
- 2-aminopropanoico**, 206
- arilsulfónico**, 736, 757
- aromático**, 937
- ascórbico**, 2, 156
- bencensulfónico**, 457, 734, 755-756
- benzoico**, 355
 frecuencia de estiramiento, 529
 nomenclatura, 734, 939
- bromhídrico**
 adiciones, 325-331, 328f, 672-675
 reacciones con alcohol, 476-478
 ruptura de éteres, 638-640
- butanoico**, 952f
- butenodioico**, 169
- butírico**, 73
- carbámico**, 1030
- carbólico**, 433. *Vea también* Fenoles
- clorhídrico**
 adición a alquenos, 328, 331
 reacciones con alcohol, 478-479
 resistencia relativa y base conjugada, 25t
- desoxirribonucleico (ADN)**, 434, 1138
 apareamiento de bases, 1142-1143, 1143f
 desoxirribosa, 1141
 enlace por puente de hidrógeno, 65
 estructura, 1141-1142
 hélice doble, 1143-1145, 1144f, 1145f
- 2,3-dibromosuccínico**, 205
- 3,5-dihidroxibenzoico**, 735
- esteárico**, 1202f
- estercúlico**, 296
- fólico**, 898
- fórmico**, 25t, 73, 472
- fumárico**, 169
- glicárico**. *Vea* Ácido aldárico
- glicónico**. *Vea* Ácido aldónico
- glucurónico**, 1118
- glutámico**, 204
- hexanoico**, 527f
- hidrociánico**, 25t
- hidrofluórico**, 25t
- hidroyódico**
 adición a alquenos, 328, 331
 adición a éteres, 638-640
- lático**, 194f, 195
- maleico**, 169
- m-cloroperoxibenzoico (MCPBA)**, 356, 644-645, 734
- 2-metilpropenoico**, 951f
- nicotínico (niacina)**, 19t, 472, 872f
- nítrico**
 oxidación de alcoholes, 469
 oxidación de monosacáridos, 1114
- oleico**, 1202f
- oxálico**, 472
- para-aminobenzoico**, 898
- pentanoico**, 954f
- peroxiacético**, 355
- peroxibenzoico**, 355
- peryódico**, 492-493, 1128-1129
- pícrico**, 496
- propiónico**, 73
- sacárico**. *Vea* Ácido aldárico
- succínico**, 678
- sulfúrico**, 309, 757
- tartárico**
 como agente de resolución, 207
 meso, 201
 puro, 206
- úrico**, 1139
- Ácido(s)**, 21-22
 α -bromación, 1057
- Brønsted-Lowry**, 22-29
- carboxílicos**, 73, 355, 467, 937-973
 absorción, 524
 acidez, 942-946, 943t
 bromación α , 1057
 clasificación, 937
 de cicloalcanos, 1077
- espectroscopia**, 950-954
 estabilidad, 943, 943f
 estructura, 941
 fuentes comerciales, 949-950
 nomenclatura, 937-941, 938t
 propiedades de solubilidad, 948f
 propiedades físicas, 938t, 941-942
 protones, 573
 reacciones, 960-966, 970-972
 sales, 946-948
 síntesis de cetonas, 825-826
- conjugados**, 23
- espectro IR**, 525-526, 527f
- fosfatídicos**, 1208
- glácicos**, 940
- grasos**, 937, 949, 1072
 biosíntesis, 1077-1078, 1078f
 propiedades físicas, 1201-1202, 1202t
- hidrohálcos** (haluros de hidrógeno)
 limitaciones, 479-480
 reacción con alcoholes, 476-480
 reacción con epóxido, 649
- Lewis**, 29-32
- nucleicos**, 1137-1149
 ácidos desoxirribonucleicos (ADN), 1138, 1141-1145
 estructura del ARN, 1141
 funciones adicionales de los nucleótidos, 1145-1146
 ribonucleósidos, 1139, 1139f
 ribonucleótidos, 1140, 1140f
- ribonucleicos (ARN)**, 1138, 1138f, 1141
- sulfónicos**, 457
 y bases conjugados, 23
 y bases de Arrhenius, 21-22
 y bases de Brønsted-Lowry, 22, 29
 efectos estructurales sobre la acidez, 28-29
 fuerza de la base, 24-26
 fuerza del ácido, 23-24
 y bases de Lewis, 29-32
- Acilación**, 504
 aminas, 895-897
 cloruros de ácido, 778
 enamina, 1051
 Friedel-Crafts, 777-782, 822, 1018
 grupo amino, 1168-1169
 -reducción, 915-916
- Acilbenceno**, 776-777
- Acoplamiento**
 diazo, 909-910
 magnético. *Vea* Desdoblamiento complejo; Desdoblamiento espín-espín
Vea Desdoblamiento complejo; Desdoblamiento espín-espín
- Acta del aire limpio** (1990), 630
- Actividad óptica**, 183
- (S)-Adenosilmetionina (SAM)**, 644
- Adenosina**, 1146
- ADH** (alcohol deshidrogenasa), 471
- Adición** 1-2, 4, 323, 673, 1081-1082, 1084, *Vea también* Adiciones electrofílicas
 alquinos, 401-410, 402f, 416, 822-823
 anti, 342, 346, 346f
 antiMarkovnikov, 328-331
 conjugada, 673, 1081-1084
 de HX, 325t, 327
 electrofílicas, 324-326
 alquenos, 324-326, 335-344, 365-369, 374-376
 mecanismo, 324-325
 orientación de, 326-328
 tipos de, 325-326, 325t, 374-376
- nucleofílicas**, 831-834
 orientación de, 326-328
- oxidativas**, 376-377
 regioselectivas, 327
 sin, 342, 686
- ADN, *Vea* Ácidos desoxirribonucleicos**
- Agente**
 de resolución, 207
- naranja**, 632-633
- Aglicona**, 1117, 1117f
- Agua**
 adición de. *Vea* Hidratación
 constante de disociación ácida, 24
 de bromo, 1113
 dura, 1206
 momento dipolar molecular, 62f
 resistencia relativa y base conjugada, 25t
 vibraciones del, 514
- Aguarrás**, 281
- Alanina**, 176-180, 206
- Albúminas**, 1192
- Alcaloides**, 74, 872-873, 873f
- Alcanfor**, 252
- Alcanos**, 69-70, 69t, 83-124, 83t, *Vea también* Cicloalcano(s)
 acíclicos, 103
 bicíclicos, 119-121
 combustión, 95
 conformaciones, 96-102
 craqueo, 94-96
 definición, 83
 densidades, 84t, 91
 deshidrogenación, 311-312, 316
 estructuras, 96-102
 fórmulas moleculares, 84, 84t, 85f
 fragmentación (espectrometría de masas), 546-548, 548f, 551
 fuentes, 94-95
 halogenación, 96, 127
 hidrocrqueo, 95-96
 más grandes, 102
 conformaciones de, 102
 nomenclatura, 85-91
 propiedades físicas, 91-92
 puntos
 de ebullición, 84t, 91, 92f
 de fusión, 84t, 91-92, 92f
 reacciones de, 95-96
 reducción de alcohol, 475-476
 síntesis, 503
 solubilidades, 91
 usos de, 93-94
- Alcohol**
 absoluto, 430
 alílico, 671
 aromático. *Vea* fenoles
 de grano. *Vea* etanol (alcohol etílico)
 de madera. *Vea* Metanol
 desinfectante, 430
 desnaturalizado, 430
 diacetona, 1059, 1059f, 1061
 etílico. *Vea* Etanol
 isopropílico, 18t. *Vea también* 2-Propanol
 metílico. *Vea* Metanol
 neopentílico
 deshidratación, 486-487
 reacción con tribromuro de fósforo, 481
 n-propílico, 637
 propargílico, 389
 ter-butílico
 reacción con ácido bromhídrico, 477
 reacción con ácido clorhídrico, 478
 vinílico, 408
- Alcoholes**, 72, 421-459
 absorción, 524, 524f
 acidez, 431-434, 431t
 adiciones de reactivos organometálicos, 439-447

- clasificación, 421-422, 422f
cíclicos, 423
de azúcar, 1112
deshidratación de, 308-310, 316, 332, 637
desnaturalizado, 430
espectros de masas, 550-551
estados de oxidación, 464-466
estructura, 421-422, 422f
etanol, 430
fenoles, *Vea* Fenoles
fragmentación (espectroscopia de masas), 552
importancia comercial, 429-431
metanol, 429
nomenclatura, 423-426
primarios, 421, 422f, 440-441, 445, 449-454, 477-478, 502
oxidación, 467-468
reacción con ácido bromhídrico, 477-478
síntesis, 441, 445, 449-453
propan-2-ol, 430-431
propiedades físicas, 427-428, 427f
protonado, 239
reacciones, 464-506, 464r
con ácido bromhídrico, 477
de Grignard, 439-440, 446
secundarias de reactivos organometálicos, 447-449
reactivos organometálicos, 436-438
reducción de ácido carboxílico, 1013
resistencia a la oxidación, 468
resumen de síntesis, 434-436, 453-455
secundarios, 421, 422f, 441-442, 449-453, 478, 502
oxidación, 466-467
reacción con ácido bromhídrico, 478
síntesis, 441-442, 449-453
terciario, 422, 422f, 442-444, 468, 477, 454
tioles (mercaptanos), 445-457
Alcoholímetro, 469
Alcóxidos, 464f, 497-498, 504, 635
de potasio, 432-433
de sodio, 432-433
Alcoximercuración-desmercuración, 337-338, 375, 636-637
Aldehídos, 73, 453, 807
adición de enolato, 1044
condensación aldólica, 1057-1060
conversión a partir de alquinos, 409-410
deshidrogenasa (ALDH), 471
en síntesis
de alcoholes, 439-441, 453
de alquinos, 397-398
espectro
de infrarrojo, 813
de masas, 815-816
de RMN, 603f
de RMN de carbono, 814-815, 814f
de RMN de protón, 813-814, 814f
IR, 525-526, 526f
ultravioleta, 818-819
espectroscopia, 813-819
fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
frecuencia de estiramiento, 529
halogenación, 1056
importancia industrial, 818r, 820
nomenclatura, 809-811, 810t
oxidación, 854
propiedades físicas, 811-813, 812r
reacciones, 441-443, 838-857, 890
reducción de ácidos carboxílicos, 1014
síntesis, 502, 820-830
uso de acetales como grupos protectores, 852-853
ALDH (aldehído deshidrogenasa), 471
Alditales, 1112
Aldohexosa, 1099
Aldol(es)
ciclaciones, 1065-1066
condensaciones, 1057-1063, 1066-1067
deshidratación, 1061
productos, 1065-1066, 1067f
Aldolasas, 1059
Aldosas, 1098-1100, 1100f, 1101f
Aldotetrosa, 1099
Aldrin, 220
Aleno(s), 391
estabilidad de enlace, 666
quiralidad, 192-193, 192f
 α , *Vea* Rotación específica
Alicina, 456
Alilbenceno, 671
Almidones, 1097-1099, 1135-1137
Alotropos del carbono, 731-733
Alqueninos, 389
Alquenos, 70-71
adición electrofílica, 324-326, 335-344, 365-369, 374-376
apertura de anillo de epóxidos, 357-359
ciclopropanación, 352-355, 376
elementos de insaturación, 283-285
enlace doble carbono-carbono, 323-324
epoxidación, 355-356, 377
estabilidad, 292-298
estructura, 281-284, 363-364
formación de halohidrininas, 347-350, 377
fragmentación (espectrometría de masas), 548-549, 549f, 552
halogenación, 344-347, 376-377
hidratación catalizada por ácido, 375
hidrogenación catalítica, 350-352
hidroxilación, 360-361, 377, 435
anti, 357, 648
importancia comercial, 290-291
metátesis, 378
de olefinas, 369-372
nomenclatura, 285-287
de isómeros cis-trans, 287-290
orbital de enlace doble, 282-283
oxidación, 355-365
ozonólisis, 362-365, 378
propiedades físicas, 298-300, 299r
prueba para presencia de, 361
reacciones, 323-381
resumen de reacciones, 375-378
ruptura oxidativa, 362-365, 378
síntesis, 300-318, 484-487, 503
Alquilacetileno, 389
Alquilación
ácidos carboxílicos, 967
aminas, 894-895
primarias, 916-917
benceno (Friedel-Crafts), 773-777
de Friedel-Crafts, 773-777
enaminas, 1049-1051
exhaustiva, 894-895
iones
acetiluro, 395-396, 401, 415
enolato, 1048
Alquilbenceno(s), 71, 773, 780-781, 790
Alquilboranos, 339, 341-342
Alquilos, 87-89, 87f, 88
Alquino(s), 71, 83r, 388-418
acidez, 393-394, 393k
energías relativas, 667f
estructura electrónica, 392-393
formación del ion acetiluro, 393-394, 414-425
hidratación catalizada por el ion mercurio en medio ácido, 407-408
hidroboración-oxidación, 409-410, 416, 823
importancia comercial, 390-392
interno, 390
nomenclatura, 389-390
oxidación, 411-412, 417
ozonólisis, 412, 417
propiedades físicas, 390, 390t
reacciones de adición, 401-410, 402f, 416, 822-823
reducción metal-amoniaco de, 403-405
resumen de reacciones, 414-417
síntesis, 271, 395-396, 413-414
terminal, 390. *Vea* Acetileno
Alquinoles, 389
Alto explosivo, 496
Amidas, 74-75, 1001-1002
acilación del grupo amino, 1168-1169
espectros IR, 529, 530f
espectroscopia infrarroja, 989-991
estabilización por resonancia, 1170-1171, 1171f
estructura y nomenclatura, 982-983
frecuencia de estiramiento, 529
hidrólisis, 1010-1011
N-disustituídas, 982
N-sustituída, 982
primarias, 982
reordenamiento de Hofmann, 921-923
resumen de la química, 1024-1027
secundarias, 982
síntesis directa, 965
terciarias, 982
Amiduro de sodio, 394, 400
Amilo, 409
Amioleptina, 1136, 1136f
Amilosa, 1135-1136, 1135f, 1136f
Aminación, 912-914, 1162-1163
reductiva, 912-914, 1162-1163
Aminas, 74, 872, 928
alcaloides, 872-873, 873f
basicidad, 879-882, 880r
como grupos salientes, 898-902
espectroscopia, 524-525, 525f, 886-890
estructura, 875-877
fragmentación (espectrometría de masas), 550, 552
importantes, 872-873, 872f
nomenclatura, 873-875
obtención, 883, 883f
oxidación, 902-904
primarias, 873, 877
aminación reductiva, 912-913
oxidación, 902
reacción con ácido nitroso, 904-905
síntesis de Gabriel, 916-917
propiedades físicas, 877-878, 878r
reacciones, 652, 764, 880-881, 890-898, 891f, 904-912
reducción con ácido carboxílico, 1014-1015
sales, 882-884
secundarias, 873, 877
aminación reductiva, 913
oxidación, 902
reacciones con ácido nitroso, 905-906
síntesis, 271, 912-925
terciarias, 873, 877, 902, 914
vinílicas, 1049-1051
Aminoácidos, 1153, 1153f
electroforesis, 1160-1161, 1161f
esenciales, 1157
estándar, 1155-1157, 1155t-1156r
estructura y estereoquímica, 1154-1155, 1154f
L-aminoácidos, 204, 1155
propiedades ácido-base, 1158-1159
puntos isoelectrónicos, 1160
raros e inusuales, 1158
reacciones, 1167-1170
resolución, 1167-1167f
síntesis, 1161-1167
Aminoazúcar, 1137
Amoniaco, 876
en formación de iones acetiluro, 394
en reducción de alquinos, 404-405
fuerza relativa y base conjugada, 25
momento dipolar molecular, 62f
y anión metilo, comparación, 160, 160f
Amonólisis, 1002-1003
AMP (monofosfato de adenosina), 1145
Ampliación sin distorsión por transferencia de polarización. *Vea* DEPT
Análisis
conformacional, 99
del residuo terminal, 1176
retrosintético, 369, 372-374
Analizador de aminoácidos, 1175-1176, 1175f, 1176f
Androsterona, 1210, 1211
Anestésicos, 218-219
Ángulo diédrico, 98
Ángulos de enlace
comunes, 46f
tensión angular, 106, 106f, 107, 107f
Anhídridos
acéticos, 1018-1019
ácidos, 985-986, 992, 992f
conversión, 1001-1002
hidrólisis, 1008-1009
mixtos, 896
propiónicos, 992f
Anilina, 734, 762, 874, 881-882, 881f, 908
Anilación de Robinson, 1085-1086
Anillos
fusionados, 119-121, 729
puenteados, 119-120
Anión
alilo, 659f, 680, 680f
configuraciones, 680-681
metilo, 160, 160f
Anisol, 734, 762-763
Antifúngicos de polieno, 287
Antilewisita británica (BAL), 455
Antraceno, 729-730
Anulenos, 711, 717-718, 724
Aparato de hidrogenación de Parr, 350p
Área de las señales, 575-578, 604-605
Arenos, 71-72, 83, 83r, 729-731
Arlamina(s), 736, 890-891, 891f
Arlciclopentano, 71
ARN. *Vea* Ácidos ribonucleicos
Asfalto, 94r
Aspirina, 739, 945, 1008
Ataque por la parte posterior, 241, 241f
Átomo
de carbono α , 1043
asimétrico. *Vea* átomo de carbono asimétrico
carbinol, 421
desplazamientos químicos, 603-604, 603f
de carbono asimétrico, 172-174, 172f, 173f
dos o más, estereoquímica de, 200-201
nomenclatura (R) y (S), 176-180, 197
de carbono del carbinol, 421
de carbono quiral. *Vea* Átomo de carbono asimétrico
de carbono sp³, 96-97
estereogénico, 172-173, 173f
Átomos
donadores
pi, 762
por resonancia, 762
ATP (trifosfato de adenosina), 1146
Atracción dipolo-dipolo, 428
Argentina, 1026
Autoxidación, 641
Azeótropo, 430
Azidas, reducción, 918
Azúcar de mesa, 1098, 1132-1133
Azúcares
como diastéromeros, 205
no reductores, 1115-1116
proyecciones de Fischer, 1098f
reductores, 1115
resumen de reacciones, 1122-1124
sencillos. *Vea* Monosacáridos
sistema D-L y, 204
Azufre, 544

B

- BAL (antilewisita británica), 455
Banda bencenoide, 738-739, 739r
Bandas de armónicos, 516
Base, 21-22
Brønsted-Lowry, 22-29
conjugada, 23
de Schiff, 842
efecto en las reacciones
E1 y E2, 265
SN2, 233-234
Lewis, 29-32
Basicidad, 234-236
Bayer, Adolf von, 103
Beclometasona, 1212f
Benceno, 71
-d6, 756-757
descubrimiento, 707
diagrama de energía, 713-714, 714f
espectro UV, 738, 739f
estabilidad inusual, 709-710
estructura y propiedades, 707-711, 708f
orbitales moleculares, 711-714

- propiedades físicas, 736-737, 737*t*
 reacciones, 709, 753-760, 754*f*, 773-777
 regla
 de Hückel, 717
 del polígono, 715, 715*f*
 representación de resonancia, 707-708, 711
- Bencenoides, 708
 Bencenotiolato, 456
 Bencimidazol, 733
 Benzaldehídos, 734, 781-782
 Benzenodíoles, 426
 Benziodarona, 733
 Benzo[a]pireno, 730-731
 Benzoato de metilo, 1071
 Benzocafina, 760
 Benzofenona, 826
 Benzofurano, 733
 Benzoilacetato de etilo, 1071
 Benzonitrilo, 75
 Benzoquinonaimina, 844
 Benzotiofeno, 733
 Betaína, 835-836
 BHC (hexacloruro de benceno), 787
 Bicapa lipídica, 1209, 1209*f*
 Bifenilo, 191-192, 192*f*
 Biopolímeros, 1098, 1134
 Bisfenol A, 656
 Bleomicina, 132
 Bolas
 bucky, 732
 de naftalina, 737
 Bomba calorimétrica, 106
 Borano, 340
 vinílico, 409-410
 Borohidruro de sodio, 449-452
 Bradiquinina, 1172, 1176*f*
 Bromación
 ácidos carboxílicos, 1057
 alífica, 224-226
 alquinos, 405
 benceno, 753-754, 754*f*
 ciclohexano, 345
 ciclohexeno, 224-225, 345, 676-677
 ciclopenteno, 346
 isobutano, 223
 metano, 145
 propano, 150-151, 150*f*-152*f*
 2-Bromo-3-clorobutano, 198-199
 1-Bromo-1-cloropropeno, 288
 (-)-1-Bromo-2-metilbutano, 204
 2-Bromo-3-metilbutano, 249-250
 1-Bromo-1-metilciclohexano, 263, 331
 1-Bromo-2-metilciclohexano, 304, 331
 6-Bromo-2-metilhept-3-ino, 389
 2-Bromo-1-penteno, 406
 Bromo, 544
 benceno y bromación, 709
 espectro de masas, 545
 Bromobenceno, 754
 1-Bromobutano, 477-478
 2-Bromobutano
 propiedades de los enantiómeros, 181
 quiralidad de, 172, 172*f*
 reacción E2, 263
 (R)-2-Bromobutano, 642
 7-Bromociclohepta-1,3,5-trieno, 286
 Bromociclohexano, 478
 eliminación, 256
 E2, 301, 304, 304*f*
 Bromoformo, 354
 Bromohidrina, 348
 Bromometano, 317
 3-Bromopentano, 262
 2-Bromopropano, 216
 Bromuro
 de alil magnesio, 438
 de alilo, 671
 protones diastereotópicos, 591
 protones no equivalentes, 590
 reacción SN1, 245-246
 de alquilo, 476-478
 de alil magnesio, 736
 de butil magnesio, 441, 445
 de ciclohexil magnesio, 438
 de etil magnesio, 444, 654
 de etilo
 área de superficie y punto de ebullición, 222*f*
- reacción SN2 con ion hidróxido, 240
 de fenilmagnesio, 440
 de isopropilo, 240
 de neopentilo, 251
 de n-propilo, 681, 681*f*
 de ter-butilo, 158, 477
 eliminación E2, 301
 reacción E1, 256
 reacción E2, 261-262
 solvolisis, 243
- Brønsted, Johannes, 22
 Brown, H. C., 339
 BSE (encefalopatía espongiforme bovina), 1192
 Buckminsterfullereno, 732
 But-1-eno, 58, 70, 284, 294*t*, 485-486
 hidrogenación, 292, 292*f*
 nomenclatura, 286
 But-1-ino, 388, 394, 402, 409
 But-2-enal, 529
 But-2-eno, 70, 284, 485-486
 fórmula estructural, 18*t*
 isómeros, 198, 283, 283*f*, 292, 292*f*, 299-300, 346*f*
 propiedades de los diastéromeros, 205
 rigidez del enlace, 56
 But-2-eno-1-ol, 455
 But-3-en-2-ona, 607, 608*f*
 But-3-in-2-ol, 389
 But-2-ino, 388-390, 402
 Buta-1,3-dieno, 286
 adición de ácido bromhídrico, 672-675
 configuración, 670-671*f*
 estructura y enlace, 667-668, 667*f*
 HOMO y LUMO, 95-96*f*
 orbitales moleculares, 668-671
 enlace pi, 699-671, 669*f*, 670*f*
- Butadieno
 orbitales moleculares, 691*f*
 reacción con etileno, 691-693
 Butan-2-amina, 876, 900, 900*f*
 Butan-1-ol
 deshidratación, 485-486
 espectro IR, 524, 524*f*
 reacción con
 ácido bromhídrico, 477-478
 bromuro de sodio, 477
 (±)-Butan-2-ol, 451
 Butan-2-ol, 441
 deshidratación, 309-310
 nomenclatura de isómeros, 184
 proyección de Fischer, 194
 racémico, 187-188, 188*f*
 resolución, 207, 208*f*
 rotación específica del isómero, 185
 Butan-2-ona, 73, 409, 606, 606*f*, 816, 816*f*
 Butanal. *Vea* Butiraldehído
 Butano, 84*t*, 85*f*, 402
 conformaciones, 100-101, 100*f*, 101*f*
 isómeros, 57
 nomenclatura, 85, 87
 quiralidad, 190
 usos de, 93
 Butano-1-ol, 455
 Butanol, 423
 Butilpropilamina, 889, 889*f*
 Butino, 396
 Butinos, 71
 Butiraldehído (butanal), 73, 526, 526*f*, 814, 814*f*, 816*f*-817*k*
 Butiramida, 529-530*f*
 Butironitrilo, 531*f*
 2-Butoxinitrobenzeno, 636
- etano, 391
 eteno, 391
 de hidrogenación, 292, 292*f*, 294*t*, 665
 benceno, 710, 710*f*
 ciclohexadieno, 709-710, 710*f*
 ciclohexeno, 709, 710*f*
 de reacción
 cálculo de, 136-137
 cloración del metano, 137-138
 Calorimétrica, bomba, 106
 Cambio de energía libre de Gibbs estándar (ΔG°), 133
- Campo
 alto, 566
 bajo, 566
 eléctrico, 515, 515*f*
 magnético
 externo, 562-563, 562*f*
 inducido, 564, 564*f*
- Cantaridina, 1019
 Capa de ozono, 362
 Capillín, 388
 Caquexia crónica (CWD), 1192
 Carácter s, 393-394, 393*t*, 882
 Carbamato de etilo, 595*f*
 Carboniones, 156, 159-160, 162
 metilo, 160, 160*f*
 Carbenoide, 353
 Carbenos, 156, 161-162
 adición a alquenos, 325*t*, 352-355, 376
 eliminación α , 354
 Carbinolamina, 842-843, 1050
 Carbocationes (iones carbonio), 156-158, 259, 324, 326-328, 773, 775
 Carbohidratos, 1097-1137
 clasificación, 1098-1099
 como acetales y hemiacetales cíclicos, 850
 configuración de la prueba de Fischer de la glucosa, 1124-1127
 determinación del tamaño del anillo, 1127-1128
 diastéromeros eritro y treo, 1102-1103
 disacáridos. *Vea* Disacáridos
 epímeros, 1103-1104
 polisacáridos, 1134-1137
 reacciones de azúcares, 1110-1115, 1122-1124
 ruptura con el ácido peryódico, 1128-1129
- Carbonato
 de litio, 6
 dimetilico, 1071
- Carbono
 alótropos del, 731-733
 anomérico, 1108
 asimétrico inferior, 1100, 1100*f*
 cabeza de puente, 119-120, 297
 Carboxipeptidasas, 1179
- Cargas
 deslocalizadas, 14
 formales, 10-12
- Carmina, 2
 β -Caroteno, 696-697, 1216
 Carotenos, 1215-1216
- Carvona
 nomenclatura de enantiómeros, 179-180
 reconocimiento quiral de la, 186-187
- Catálisis
 heterogénea, 350
 homogénea, 350
- Catalizador
 de Grubbs, 370, 370*f*
 de Lindlar, 402-403, 402*f*
 de Schrock, 370, 370*f*
 de Wilkinson, 351
 de Ziegler-Natta, 1230
 estados de transición y, 143
 metátesis de olefinas, 370
 transferencia de fase, 884, 885*f*
- Catecol, 426
- Catión
 estabilizado por resonancia, 14
 vinilo, 406
- Cationes. *Vea* Radicales catiónicos
 alílicos, 671-672, 679*f*, 680-681, 680*f*
 bencílicos, 548-549
 radicales, 540
 alílicos, 671-672
- configuraciones, 680-681
 espectros de masas de los alcanos, 546-548
 estabilizados por resonancia, 548-550
- Caucho, 1230-1232
 butílico, 363
- Cefalinas, 1209
- Celda
 de gases, 456
 de referencia, 697
- Celobiosa, 1130
- Celulosa, 1097, 1099, 1134, 1134*f*
- Centro(s) de quiralidad, 172-173, 173*f*
 compuestos con dos o más, 198-199
 nomenclatura de configuraciones, 177-180
- “Cera” de parafina, 67-68, 94, 94*t*
- Ceras, 1200-1201
- Ceto, 1044
- δ -Cetoácido, 1083
- β -Cetoésteres, 1068, 1070
- Cetohexosa, 1099
- Cetonas, 454, 807
 adición de enolato, 1044
 alquilación de ácidos carboxílicos, 967
 condensación
 aldólica, 1057-1060
 de Claisen cruzada, 1073
 en la síntesis
 de alcoholes, 439, 442-444, 453
 alquinos, 398
 espectro
 de infrarrojo, 525, 526*f*, 813
 de masas, 815-816, 816*f*
 de RMN de carbono, 814-815, 814*f*
 de RMN de protón, 813-814, 814*f*
 ultravioleta, 818-819, 819*f*
 espectroscopia, 813-819
 fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
 frecuencia de estiramiento, 529
 halogenación α , 1052-1056
 importancia industrial, 818*t*, 820
 nomenclatura, 808-811
 propiedades físicas, 811-813, 812*t*
 reacciones, 441-443, 838-857, 890
 síntesis, 502, 820-830
 uso de acetales como grupos protectores, 852-853
- Cetosas, 1098-1099, 1112-1113, 1113*f*
- Cetosis, 811
- Cetotetrosa, 1099
- CFCs (clorofluorocarbonos), 219
- CG-EM. *Vea* Cromatografía de gases-espectrometría de masas
- Cianato de amonio, 1
- α -Cianoacrilato de metilo, 368-369
- Cianohidrinás, 833-834, 840-841, 1121-1122
- Cianuro de hidrógeno, 840-841
- Ciclaciones aldólicas, 1065-1066
 Dieckmann, 1070-1071
- Cicloadición, 691
 [2+2], 692-693, 693*f*
 [4+2]. *Vea* reacción de Diels-Alder
 inducción fotoquímica, 693-694, 693*f*, 694*f*
- Cicloalcano(s), 69, 69*f*, 102-119. *Vea también* Alcanos
 calores de combustión, 106-107, 107*t*
 ciclopropano, 107, 107*k*, 108*f*
 estabilidades y tensión de anillo, 105-109, 106*f*-108*f*
 estructuras, 103*f*
 fórmulas moleculares, 103
 isomería cis-trans, 105, 105*f*
 nomenclatura, 104, 939
 propiedades físicas, 103, 103*t*
 tensión de anillo, 106-109, 106*f*
- Cicloalqueno(s), 70-71
 estabilidad, 295-297
 isómeros, 288, 296-297
 trans, 296-297
- Ciclobutadieno, 711, 711*f*, 716
 configuración electrónica, 715, 715
 orbital molecular, 714-715
 regla
 de Hückel, 717
 del polígono, 715, 715*f*

- Ciclobutano, 103*f*, 103*t*, 284
calor de combustión, 107*t*
conformación, 108*f*
tensión de anillo, 107*t*, 108, 295-296
- Ciclobutanol, 591
- Ciclobutanona, 530
- Ciclobuteno, 295-296
- Ciclodecapentaeno, 711
- Cicloheptano, 103*f*, 103*t*
calor de combustión, 107*t*
tensión de anillo, 107*t*
- Ciclohex-2-en-1-ol, 424
- Ciclohex-2-enona
fórmula de línea-ángulo, 19*t*
frecuencia de estiramiento, 529
- Ciclohexa-1,3-dieno, 716
- Ciclohexa-1,4-dieno, 788
- Ciclohexano(s), 69*f*, 103*f*, 103*t*, 593
calor de combustión, 107*t*
ciclobutano, 108, 108*f*
ciclopentano, 108, 109*f*
ciclopropano, 107, 107*f*, 108*f*
cloración, 223
conformaciones, 109-113, 109*f*-111*f*, 113*f*-115*f*, 115*t*
tensión de anillo, 107*t*
- Ciclohexanol
acidez, 433
deshidratación, 484
deshidrogenación, 469
oxidación, 466-467
reacción con ácido bromhídrico, 478
reducción, 476
- Ciclohexanona, 73
- Ciclohexanos
disustituídos, 116-119
monosustituídos, 113-116
- Ciclohexeno(s), 71, 519
adición anti de halógenos, 346*f*
bromación, 224-225, 349
nomenclatura, 286
- Ciclohexilacetileno, 395
- 1-Ciclohexilbut-1-ino, 395
- 1-Ciclohexilbutano-1,3-diol, 425
- Ciclohexilmetanol, 451, 468
- Cicloocta-1,3,5,7-tetraeno, 286
- Ciclooctano, 103*t*
calor de combustión, 107*t*
tensión de anillo, 107*t*
- Ciclooctatetraeno, 711, 711*f*
dianión, 722-724
regla de Hückel, 717
del polígono, 715, 715*f*
- Ciclooctino, 71
- Ciclopentadieno, 685-686, 720
- Ciclopentano, 57, 69*f*, 103*f*, 103*t*
calor de combustión, 107*t*
conformación, 108, 108*f*
estabilidad, 295-296
tensión de anillo, 107*f*
- Ciclopentanol, 450, 475
- Ciclopentanona, 450
- Ciclopenteno, 71
adición de agua de bromo, 348
bromación, 346
estabilidad, 295-296
- Ciclopentil éter, 498, 639-640
- Ciclopropanación, 325*t*, 352-355, 376
- Ciclopropano, 103, 103*f*, 103*t*
calor de combustión, 106, 107*t*
elemento de insaturación, 283
formación, 352-355
tensión angular, 107, 107*f*
tensión de anillo, 107*t*
torsional, 107, 108*f*
- Ciclopropeno, 296
- Cicutoxina, 388
- Cinética, 127, 128, 139-141
reacciones E1 y E2, 266
SN1 frente a SN2, 253
- cis-1,2-Dibromoetano, 61*f*
- cis-1-Bromo-3-deuteriociclopentano, 248, 249*f*
- cis-2,3-Epoxi-4-metoxihexano, 631
- cis-4,5-Epoxi-4,5-dimetilciclohexano, 645
- cis-9-Tricoseno, 281
- cis-But-2-eno, 294*t*, 299*t*
- cis-Ciclohexano-1,2-diol, 426
- cis-Ciclohexenglicol, 426
- cis-Oct-2-eno, 520-522, 521*f*
- cis-Pent-2-eno, 294*t*
- Cisteína y cistina, 1172-1173, 1173*f*
- Citidina, 731
- CJD (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), 1192
- Clarínex, 189
- Claritina, 189
- CLOA (Combinación lineal de orbitales atómicos), 42
- Cloración
alquinos, 405
benceno, 754, 787
metano, 129-139, 143-145, 144*f*
propano, 146-148, 149*f*, 151-153, 152*f*, 223
- Cloral, 839-840
- Clordano, 220
- Cloro, 544
- Clorobenceno, 754, 769, 784-785
- (Z)-Clorobut-3-en-2-ol, 424
- 1-Clorobutano, 216
- Clorocromato de piridinio (PCC), 468, 821
- 2-Cloroetanol, 432
- Clorofluorocarbonos (CFCs), 432
- Cloroformo, 215, 217-218
fuerza de dispersión de London, 63
momento dipolar molecular, 61*f*
- Clorohidrina, 348, 646
- Clorometano, 10*f*, 129, 216*f*, 569*t*
estructura de Lewis, 8
fuerzas dipolo-dipolo, 63, 63*f*
momento dipolar molecular, 61*f*
- Clorometilmetil éter, 630
- 2-Cloro-2-metilpropano, 217
- Clorometoximetano, 630
- 3-Cloropropeno, 287
- Cloruro
de acetilo, 74
de ácido, 74
acilación, 778
acilación de aminas, 895-897
conversiones, 1000-1001
en síntesis de alcoholes, 443-444
reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
reducción, 827-828
resumen de la química, 1017
síntesis, 968-969
de acilo, *Vea* Cloruros de ácido
de alilo, 287
de aluminio, 773
de etilo, 218-219, 222*f*
de metilamonio, 12
de metileno, 217-218
de metilo. *Vea* Clorometano
de sodio, 66-67, 67*f*
de ter-butilo, 247*t*
de tetrabutilamonio, 884, 885*f*
de tionilo, 482-483
de vinilo, 215, 290*f*
de zinc, 478-479
- Cocaína, 120, 873*f*, 884
- Coefficiente de extinción molar, 698-699
- Coenzima Q, 795
- Colesterol, 650*f*, 1211, 1216*f*
- Combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA), 42
- Combustible, 93-95
diesel
alcanos en, 93-94
del petróleo destilado, 94*t*
- Combustión
calor de, 106-107, 107*t*
de alcanos, 95
- Complejo sigma, 751, 755-756
- Compuestos
alifáticos, 707, 716
antiaromáticos, 716
aromáticos, 707-741
alótropos de carbono, 731-733
antiaromático, 716
benceno. *Vea* benceno; Derivados de benceno
ciclobutadieno, orbital molecular, 714-715
- cráteres, 716
- definición, 708
- espectroscopia, 737-739
- heterociclo, 725-728, 733
- hidrocarburos (arenos), 71-72, 83, 83*t*, 729-731
- hidrocarburos polinucleares, 729-731
- iones aromáticos, *Vea* iones aromáticos
- no aromático, 716
- reacciones, 751-752, 759-786
- regla de Hückel, 716-719
- sulfonados, 756
- azo, 909-910
- bicíclicos puenteados, 297
- bicíclicos, 297
- carbonílicos, 807-808
absorciones, 525-530
acidez común, 1075*t*
clases comunes, 807*t*
condensaciones y sustituciones α , 1043-1092
- cíclicos, 102
- dextrorrotatorios, 184
- espirocíclicos, 119-120
- heterocíclicos aromáticos, 631, 725-728
furano, 727-728, 728*f*
fusionado, 733
imidazol, 727
piridina, 725, 725*f*
pirimidina, 726-727
pirrol, 725-726, 726*f*, 728*f*
tiofeno, 728*f*
levorrotatorios, 184
- meso, 201-203
- nitro, 919-920
- no aromáticos, 716
- organomercuriales, 335-337
- y objetos aquirales, 170-172, 176
- Condensación de Claisen de ésteres, 1067-1074
- Condensación de Dieckmann (ciclación), 1071
- Condensación(es)
ácidos, 960-963, 965
aldólica, 1057-1063, 1066-1067
cruzada 1062-1063
cetonas y aldehídos, 842-846
compuestos carbonílicos, 1043-1092
de Claisen cruzadas, 1071-1074
- Configuraciones
absolutas, 203-204
de gas noble, 6-7
electrónicas de los átomos, 5-6, 5*t*
donador por resonancia, 762
heteroátomos, 284
inversiones, 241-242, 241*f*, 247
R y S, 197
nomenclatura para, 176-180
relativas, 204-205
retención de, 247
- Conformación(es), 55, 100*f*, 101
alcanos, 96-102
alternada, 98, 98*f*, 99*f*
anti-coplanar, 264
butano, 100-101, 100*f*, 101*f*
ciclohexanos, 109-118, 109*f*-111*f*, 113*f*-115*f*, 115*t*
de bote, 110, 110*f*, 111*f*
torcido (torcida), 110, 110*f*
definición, 97
de media silla, 110, 111*f*
de silla, 109-110, 109*f*, 111*f*, 112
eclipsada, 98, 98*f*-100*f*
totalmente, 100-101, 100*f*
espectroscopia de RMN y, 189-190
etano, 97-98, 98*f*, 99*f*
gauche, 100*f*, 101
interconversión silla-silla, 113*f*, 114
múltiple, quiralidad y, 189-190
propano, 99, 100*f*
s-cis, 670-671
semi-silla, 110, 111*f*
sesgada, 98, 98*f*
sin-coplanar, 264
s-trans, 670-671
- Conformaciones
alternadas, 98-101
- anti, 101
alcanos superiores (más grandes), 102
butano, 100*f*, 101, 101*f*
anti-coplanares, 264
de silla
ciclohexano, 109-113
ciclohexanos disustituídos, 116-117
eclipsadas, 98
butano, 100*f*, 101*f*
etano, 98*f*, 99*f*
gauche, 101
alcanos más grandes, 102
butano, 100*f*, 101, 101*f*
s-cis, 670-671
s-trans, 670-671
totalmente eclipsadas, 100-101, 100*f*, 101*f*
- Conformeros, 97
- Conservación de la simetría orbital, 692
- Constante
de acoplamiento, 584-586, 585*f*
de disociación
ácida (K_a), 23-24, 431, 431*t*, 942
de la base, 26, 879
de equilibrio, 133-134, 234
de rapidez (k_r), 139
dieléctrica(s) (ϵ), 247, 247*t*
 ϵ (constantes dieléctricas), 247, 247*t*
- Contribuyente
minoritario, 15
principal, 15
- Control
cinético, 675
de equilibrio, 675
termodinámico, 675
- Convención de
Cahn-Ingold-Prelog, 177-180, 197
Fischer-Rosanoff, 204, 1100
- Coordenada de reacción, 143, 143*f*
- Corazón artificial, 1
- Corriente
anular aromática, 570-571, 571*f*
de anillo, 570-571, 571*f*
- Cortisol, 1212*f*
- COVs (compuestos orgánicos volátiles), 93
- Craqueo, 94-96, 311
catalítico, 94-96, 311
- Cresoles, 426
- Cristalinidad, 1236-1237
- Cristalitos, 136, 1237*f*
- Cromatografía, 208, 209*f*
de gases, 542, 542*f*
-espectrometría de masas (CG-EM), 541-542
- Cuajado, 1192
- Cuello de botella (de reacción), 144
- Cumarina, 1021
- CW (onda continua), 602
- CWD (caquexia crónica), 1192
- Chauvin, Yves, 370-371
- D**
 ΔG° . *Vea* Cambio de energía libre de Gibbs estándar
- D-(-)-Treosa, 204
- Dacrón, 1234
- Datación con ¹⁴C, 2
- d-Butan-2-ol (isómeros, luz polarizada, nomenclatura), 184
- DDT, 219, 219*f*
de objetos, 170-171
- Debye (unidad), 59
- Dec-1-eno, 299*t*
- Dec-3-ino, 396
- Decaimiento
inductivo libre (FID), 602
transitorio, 602
- Decalina, 120-121, 120*f*, 297, 1210*f*
- Decano, 84*t*
- Deflexión magnética, 540-541
- Degradación
de aldosa, 1100, 1100*f*
de Edman, 1176-1177
de Ruff, 1120-1121
- Densidad electrónica, 4-5, 42, 42*f*

- Densidades. *Vea* compuestos específicos: alcanos
- Departamento de investigación de explosivos (DIE), 496
- Dependencia de la temperatura, 141-142, 145
- DEPT (ampliación sin distorsión por transferencia de polarización), 606-607, 607*t*, 608*f*
- Derivados
de ácido, 443-444, 980
de ácidos carboxílicos, 74, 980-1034
absorciones de estiramiento en el IR, 990*r*
ésteres y amidas de ácido carbónico, 1030-1032
hidrólisis, 1008-1012
de benceno, 789-793
nomenclatura, 734-736
propiedades físicas, 736-737, 737
reacciones de adición, 789-789
- DES (dietilestilbestrol), 307
- Desacoplamiento, 605-606, 605*f*, 606*f*
de espín de protones, 605
fuera de resonancia, 605-606, 605*f*, 606*f*
- Desbromación, 306-307
- Desdoblamiento
complejo, 587-589. *Vea también* Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)
- espín-espín, 579*f*
constantes de acoplamiento, 584-587
espectroscopia de RMN de carbono-13, 605
intervalo de acoplamiento magnético, 581-583
regla N+1, 580
teoría, 578-580
- Deshalogenación, 272, 316
- Deshidratación (es), 503
aldólica, 1061
bimolecular, 487-488, 637
de alcoholes, 308-310, 316, 332, 464*t*, 484-488, 485*f*
reordenamiento pinacólico, 491-492
unimolecular, 637
- Deshidrogenación(es)
de alcanos, 311-312, 316
de alcoholes, 469
- Deshidrohalogenación(es), 228, 271-272
formación de carbenos, 354
haluros de alquilo, 300-302, 316
por el mecanismo E1, 256, 307-308
síntesis de alquinos, 399-401
- Deshidroxilación, 360
- Deslocalización, resonancia, 157
- Desmercuración, 335
- Desnaturalización de proteínas, 1191-1193
- Desoxigenación, 855-857
- Desplazamiento
alílico, 255, 677
de hidruro, 247, 250
de metilo, 251-252
químico, 510, 561-617, 603*f*
- Desprotonación, 504
- Destilación, 94, 94*t*, 430
- Desulfonación, 756
- Detergentes, 456, 1207-1208, 1207*f*
sintéticos, 1207-1208, 1207*f*
- Deuterio
reacción E2, 265
reacción SN1, 248
- 1-Deuterioetanol, 180
- Diagrama de energía de reacción, 143, 143*f*
- Dialquilacetileno, 389
- Dialquilborano, 409
- Dialquilcuprato de litio, 447, 827-828
- Diamante, 731, 732*f*
- Diaminas, 876
- Dianiones, 722-723
- Diasterómeros, 198-200
con centros de quiralidad, 198-199
eritro, 1102-1103
propiedades físicas, 205-206
treo, 1102-1103
- Diazometano, 161, 352-353, 964
- Diazotización de una amina, 904-905
- Dibenceno-1,4-dioxano, 632
- Dibenzopireno, 730
- Diborano
adición a alquenos, 339
complejo con éteres, 628-629
- 1,3-Dibromobutano, 179
- 2,3-Dibromobutano
deshalogenación, 306-307
isómero meso, 201
proyecciones de Fischer, 196
regla 2n y, 200-201
- Dibromocarbene, 161-162, 354
- Dibromuro, vecinal, 306-307
- β -Dicetona, 1051
- δ -Dicetona, 1085
- 1,4-Diketona, 1065
- 1-5-Diketona, 1065
- 1,2-Diclorobenceno, 707
- Diclorobenceno, 736
- Diclorocarbene, 884-885
- 1,2-Diclorociclopentano
isómero meso, 201
isómeros quirales y aquirales, 171, 171*f*
plano especular de simetría del isómero cis, 175, 175*f*
- 1,2-Dicloroeteno, 300
- 1,2-Dicloropropano, 592, 592*f*
- Dicloruro de etileno, 290*f*
- 1,2-Dideuteriociclohexeno, 350, 351*f*
- DIE (departamento de investigación de explosivos), 496
- Dieno(s), 286
adición 1,2 y 1,4, 672-673
energías relativas, 667*f*
estabilidades, 665-667
reacción de Diels-Alder, 685-692, 685*f*
- Dienófilo, 682, 686-690
- 1,6-Diéster, 1070
- 1,7-Diéster, 1071
- 2,2-Dietil-3-isopropiloxirano, 631
- Dietilestilbestrol (DES), 307
- Difenilacetileno, 389
- 1,2-Dihaluro, 649
- Dihaluros, 399, 401
geminal, 217, 399
vecinal, 217, 344, 399
- Diisopropilacetileno, 360
- Diisopropilamido de litio (LDA), 1047-1048
- Diisopropilamina, 301, 1047
- Dímero, 365
- Dimetilacetileno, 9, 338
- Dimetilamina, 18*t*
- Dimetilbencenos, 770-771
- 2,3-Dimetilbut-1-eno, 294*t*
- 3,3-Dimetilbut-1-eno, 293, 294*t*
hidratación, 334
oximercuración-desmercuración, 336-337
- 2,3-Dimetilbut-2-eno, 294*t*, 299*t*
- 2,2-Dimetilbutano, 293
- 4,4-Dimetilciclohex-2-en-1-ona, 586*f*
- 1,3-Dimetilciclohexano, 116-117
- 1,2-Dimetilciclopentano, 198
- Dimetilformamida (DFM), 237
- 3,6-Dimetilhept-2-eno, 286
- 2,2-Dimetilpentan-1-ol, 453
- 3,3-Dimetilpentan-2-ol, 635
- 2,4-Dimetilpentano, 542*f*
- 2,6-Dimetilpiridina, 301
- 1,2-Dimetoxietano (DME), 628
- Dinamita, 496
- Dinemicina A, 388-399
- 23,5-Dinitrobenzida, 756
- 4-Dinitroclorobenceno, 782-784
- 2,4-Dinitrofenol, 735
- Dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD), 471-472, 1145-1146
- Diol vecinal, 425
- Dioles
nomenclatura, 425-426
reacciones, 491-493
reordenamiento pinacólico, 491-492
ruptura ácida de glicoles, 492-493
- 1,4-Dioxano, 628, 632
- Dioxanos, 632-633
- Dióxido
de carbono, 61
de manganeso, 361
- Dioxina, 632-633
- Dipalmitoil fosfatidil colina, 1209
- Dipéptido, 1171
- Dipropilamina, 525, 525*f*
- Disacáridos, 1098, 1129-1133, 1129*f*
celobiosa, 1130
gentibiosa, 1132
lactosa, 1131
maltosa, 1130-1131
sacarosa, 1132-1133
- Disolvente(s)
apróticos, 237
polares, 237
efectos en las reacciones
E1 y E2, 266
SN1 frente a SN2, 253
SN1, 247
SN2, 236-237
haluro de alquilo en, 218
próticos, 236
- Disulfuro, 456-457
- Diterpeno, 1215
- 1,3-Ditianos, 824-825
- DME (1,2-dimetoxietano), 628
- DMF (dimetilformamida), 237
- DMSO, *Vea* Sulfóxido dimetilico
- Dodecano, 84*t*
- Dominio de frecuencia, 517
- Dominio del tiempo, 517
- Donador de Michael, 1082, 1082*t*
- Dopamina, 872*f*
- Dulcitol, 1113
- E**
- Ea. *Vea* Energía de activación
- Ecuación
de Arrhenius, 142
de la rapidez (ley de la rapidez), 139-141
- EDE. *Vea* Entalpía de disociación de enlace
- ee *Vea* Exceso de enantiómeros
- Efecto
de desprotección, 570-573
electrónico, 832
inductivo (estabilización), 157, 160, 245, 761
peróxido, 331
- Efedrina, 884
- Eje (de filtro polarizante), 181, 181*f*, 182*f*
- Electrófilos, 29-30
alcoholes como, 472-475
éteres complejos, 628-629
- Electroforesis, 1160-1161, 1161*f*
- Electronegatividad, 10, 28, 436, 569*t*
de Pauling, 10, 10*f*
- Electrones, 3
de valencia, 6
impares (radicales), 129
no enlazados, 7-8
propiedades de onda, 40-42
- Elementos
de insaturación, 283-285
comunes, 543*t*
- Eliminación(es), 228-255, 271-272, 323.
Vea también Reacciones E1; reacciones E2
- α , 354
 β , 354
catalizada por enzima, 264
de Cope, 317, 903-904
de Hofmann, 317, 898-902
en alfa (α), 354
predicción, 267-270
regla de Zaisev, 260-261, 266
resumen de reacciones, 267
síntesis de alquinos, 399-400
- EM. *Vea* Espectrometría de masas
- EMAR. *Vea* Espectrometría de masas de alta resolución
- Emulsificación, 1206*f*
- Emulsión, 1206
- Enaminas, 1049-1051
- Enantiomerismo conformacional, 191-193
- Enantiómeros, 172, 199, 200
conformación anclada, 191-192
de átomo de carbono asimétrico, 173, 173*f*
definición, 171
discriminación biológica, 186-187
luz polarizada (y relación con), 181, 183
nomenclatura, 176-180
pureza óptica, 188-189
resolución
cromatográfica, 208, 209*f*
química, 207
(separación) de, 206-209
- Encefalopatía espongiiforme
bovina (BSE), 1192
transmisible (TSE), 1192
transmisible (TME), 1192
- Endergónico (término), 133
- Endurecedores, 656-657
- Energética, de conformaciones, 98, 99*f*
- Energía
cinética, 141-142, 142*f*
de activación (Ea), 141-142, 142*f*, 143*f*
de conjugación. *Vea* Energía de resonancia
de deslocalización. *Vea* energía de resonancia
de estabilización. *Vea* Energía de resonancia
de los orbitales, 3*f*
de resonancia, 667
libre, 133-134
de Gibbs, 133-134
torsional, 98
butano, 101, 101*f*
etano, 99*f*
propano, 99, 100*f*
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 1192
- Enfermedades
priónicas, 1192-11923
radicales libres y, 129
- Enlace
cilíndricamente simétrico. *Vea* Enlace sigma
covalente, 7
no polar, 9
polar, 9
iónico, 6-7
lineal, 47, 48*f*
múltiple, 8-9
patrones comunes, 13*t*
pi, 45, 46*f*, 46*f*
como nucleófilo, 324, 324*f*
en el etileno, 282-283, 283*f*
energía de disociación, 281
estructura, 324, 324*f*
orbitales moleculares, 45, 45*f*
por puente de hidrógeno, 64-66, 64*f*, 75, 427, 626-627, 627*f*
en éteres, 626-627
protones en, 573
sencillo, 8
sigma, 42, 43*f*, 44, 44*f*
alquenos, 282
energía de disociación, 281
traslape, 44-45
- Enlace(s). *Vea también* enlaces individuales
acumulado, 666
aislado, 665
alternados, 55
axial, 110-111, 111*f*, 115*t*
carbono-carbono
doble, 281, 323-324
energías, 401, 401*t*
estiramiento, 519-520
triple, 388
carbono-nitrógeno, 531
carbono-oxígeno, 525-526
conjugado, 519, 665
deslocalizado, 668, 678
doble, 8, 45-46, 46*f*
olefínicos, 345-347
eclipsados, 55
ecuatorial, 111, 111*f*, 115*t*
energía, 514*t*
frecuencias de estiramiento, 514*t*, 519, 520, 524, 531, 533*t*

- iónico, 9
 medida de la intensidad, 135
 nitrógeno-hidrógeno, 524
 oxígeno-hidrógeno, 524
 paralelos (eclipsados), 55
 peptídicos, 1153, 1153f, 1171
 polaridad, 9-10, 10k, 59-62
 rigidez, 56
 rotación, 55-57
 triple, 8, 53
 vibraciones, 513-516
- Enlazamiento iónico, 6-7
- Enoles, 408, 1044-1045
- Enrollado aleatorio, 1190
- Entalpía(s)
 cambio en (ΔH°), 136
 cloración, 137-139
 entalpía de disociación de enlace (energía) (EDE), 136
 formación de radicales libres y, 147-149, 148f
 por rupturas homolíticas, 138
- Entropía, 135-136
- Envejecimiento, radicales libres y, 129
- Envenenamiento por alcohol, 472
- Enzimas, 1188
 como catalizadores, 143
 como enantiómeros, 187
 proteolíticas, 1179
 reconocimiento quiral por, 186
- Epiclorohidrina, 656
- Epimerización, 1111
- Epímeros, 1103-1104
- Epinefrina, 186, 186f, 644, 872f
- 1,2-Epoxiciclopentano, 649, 651
- 3,4-Epoxi-4-etil-2-metilhexano, 631
- 1,2-Epoxi-1-metoxipropano, 631
- Epoxidación, 325f, 355-359, 377
 peroxiácido, 644-645
 reactivos, 358, 359f
- Epóxido(s), 355, 655-657
 apertura de anillo catalizada por ácido, 357-359, 647-651, 657 por base, 651-652, 657-658
 en síntesis de alcoholes, 445-456
 nomenclatura, 631
 orientación de la apertura de anillo, 652-654
 reacciones con reactivos de Grignard y de organolitio, 654-656
 resinas epóxicas, 655-657
 resumen de reacciones, 657-658
 síntesis, 644-647
- 1,2-Epoxietano, 631
- Equilibrio, 132-34
 esterificación de Fischer, 493-494
 tautomerismo, 408
- ERO (especie reactiva de oxígeno), 129
- Escualeno-2,3-epóxido, 650-651, 650f
- Especies
 deficientes en electrones, 157
 reactivas del oxígeno (ERO), 129
- Espectro
 de masas, 540-541
 de resonancia magnética nuclear, 566
 electromagnético, 511-512, 512f
- Espectrofotómetro
 de infrarrojo dispersivo, 516f, 517
 infrarrojo (IR), 516-518, 516f
 con transformada de Fourier (FT-IR), 517-518
 UV-visible, 694, 697, 697f
- Espectrometría de masas (EM), 510, 539-551
 ácidos carboxílicos, 953-954
 aldehídos, 815-816
 alta resolución (EMAR), 539, 543
 aminas, 889-890, 889f
 cetonas, 815-816, 816f
 compuestos aromáticos, 738, 738f
 determinación
 de la fórmula molecular, 543-546
 de la masa por medio de, 543
 éteres, 633-634, 634f
 mezclas (cromatografía de gases), 541-542
 patrones de fragmentación, 546-551
- Espectrómetro
 de masas, 540-541, 541f
- de resonancia magnética nuclear (RMN), 566, 566f, 567f
- Espectros infrarrojos, 513, 516-518
 metanol, 513, 514f
 ultravioleta frente a, 694f
- Espectroscopia. *Vea* tipos específicos:
 espectroscopia infrarroja (IR)
 de absorción
 alcoholes, 524, 524f
 aminas, 524-525, 525f
 compuestos carbonílicos, 525-530
 enlaces carbono-nitrógeno, 531, 531f
 de resonancia magnética nuclear (RMN), 510, 561-617. *Vea también* Espectroscopia de RMN de carbono-13
 ácidos carboxílicos, 951-952, 952f, 994-995, 994f
 aldehídos, 813-814, 814f
 aminas, 887-888, 887f
 área de las señales, 575-578
 cetonas, 813-814, 814f
 compuestos aromáticos, 738
 dependencia del tiempo, 593-601
 derivados de ácido carboxílico, 994-995, 994f
 desdoblamiento, 578-589
 desplazamiento(s) químico(s), 567-573, 569f, 570f, 597f
 espectros de RMN de carbono, interpretación, 609-611
 espectros de RMN de protón, interpretación, 596-597
 éteres, 635
 imagen por resonancia magnética (IRM), 611-612
 información dada por cada tipo de espectroscopia, 613-614
 no equivalencia estereoquímica de protones, 590-592
 número de señales, 574-575
 protección magnética por parte de los electrones, 564-566
 técnicas de próton frente a carbono, 604-605
 teoría de la resonancia magnética 561-563
 trazado de un espectro de RMN, 583-584
- de RMN con transformada de Fourier, 602, 602f
- de RMN-13C, 561, 601-608
 aldehídos, 814-815, 814f
 aminas, 888
 cetonas, 814-815, 814f
 derivados de ácidos carboxílicos, 994f, 995
 desdoblamiento espín-espín, 605-606
 desplazamientos químicos de carbono, 603-604
 espectroscopia con transformada de Fourier, 602
 RMN-13C por DEPT, 606-608
 sensibilidad, 601-602
 y RMN-1H, comparada, 604-605
- de RMN-31P, 612
- infrarroja (IR), 510, 511-539
 absorciones de alcoholes y aminas, 524-525
 absorciones de compuestos carbonílicos, 525-530
 absorciones de enlaces carbono-nitrógeno, 531
 ácidos carboxílicos, 950, 951f
 aldehídos, 813
 aminas, 524-525, 525f, 886
 cetonas, 813
 compuestos aromáticos, 737
 derivados de ácido carboxílico, 898-994, 991f, 992f
 éteres, 633
 hidrocarburos, 519-523
 lectura e interpretación de espectros, 534-539
 limitaciones, 533-534
 resumen de frecuencia de estimamiento IR, 535-534
 vibraciones moleculares, 513-515
- Espín nuclear, 561
- Estabilización por resonancia, 14, 29
 ácidos carboxílicos, 997-999
 aminas, 881-882
 carbaniones, 159-160
 carbocationes, 157
 cationes, 548-550
 grupo metoxilo, 762-763
 radicales libres, 158-159
- Estado
 de espín alfa, 562-563, 563f
 de espín beta, 562-563, 563f
- Estados
 de oxidación, 464-466, 465f
 de transición, 142-143, 143f, 230
- Éster, 74, 454, 1000, 1101
 β -ceto, 1068
 acetoacético, 1079-1080
 amonólisis, 1002-1003
 carbamato, 1030-1031
 carboxílico, 530
 condensación de Claisen, 1068
 cromato, 467
 de *p*-toluenosulfonato, 494
 en síntesis de alcoholes, 443-444
 espectroscopia infrarroja, 990
 estructura y nomenclatura, 981-982
 formación, 494-497, 504, 1118-1119, 1119f
 fosfato, 496, 497f
 hidrólisis, 1009
 inorgánicos, 494-497
 malónico, 1076-1078
 nitrato, 495-496
 reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
 reducción de hidruros, 1013
 resumen de la química, 1021-1024
 sulfato, 495
 sustitución de enolatos, 1044
 tosilato, 473, 475, 494
- Estereocentro (átomos estereogénico), 172-173, 173f
- Estereoespecífico (término), 302
- Estereoisómeros, 58-59, 169, 199-200, 585, 586f. *Vea también* Isómeros
- Estereoquímica, 58, 169-211. *Vea también* Enantiómeros
 actividad óptica, 181-187
 carbonos asimétricos, 176-180, 200-201
 compuestos
 meso, 201-203
 quirales sin átomos asimétricos, 191-193
 configuración
 absoluta, 203-204
 relativa, 203-205
 definición, 169
 diastereómeros, 198-200, 205-209
 exceso enantiomérico, 188-189
 mezclas racémicas, 187-188
 proyecciones de Fischer, 193-198
 pureza óptica, 188-189
 quiralidad, 170-174
 reacción SN2, 241-242
 reacciones
 E1 y E2, 266, 302-303
 SN1 frente a SN2, 253
 sistemas conformacionales móviles, 189-191
- Ésteres
 de acetato, 582, 119f
 de carbamato, 1030
 de carbonato, 1030-1031, 1234
 de fosfatídicos, 496, 497f
 de nitrato, 495-496
 de sulfato, 495
 inorgánicos, 494-497
- Esterificación
 alcoholes, 464f, 493-494
 de Fischer, 493-494, 960-963
 usando diazometano, 964
- Esteroides, 110, 650, 1210-1212, 1211f
- Estilbeno, 306
- Estiramiento antisimétrico, 514
- Estiramiento simétrico, 514
- Estireno
 desdoblamiento complejo y espectro de RMN, 587-588, 588f
- espectro UV, 739f
 nomenclatura, 734
 polimerización, 366-367
 por radicales libres, 367-368
- Estradiol, 1211
- Estructura
 atómica, 3-5, 5f
 principios, 3-6
 cuaternaria (proteínas), 1190, 1191f
 de caballete, 98, 98f
 de esqueleto, 19, 19f
 de Kekulé, 707
 de Lewis, 7-8
 iónica, 12-13
 primaria (ADN), 1142
 (proteínas), 1188, 1191f
 secundaria (proteínas), 1188-1189, 1191f
 terciaria (proteína), 1190, 1190f, 1191f
- Etanal, 73. *Vea también* Acetaldehído
- Etano. *Vea* Etileno
- Etano-1,2-diol, 426
- Etanol (alcohol etílico), 72, 290f, 421, 430, 431
 acidez, 432
 deshidratación bimolecular, 637
 enlace por puente de hidrógeno, 65
 equivalencia de protones, 590
 espectros de RMN, 593, 594f
 estructura de Lewis, 8
 fórmula estructural, 18f
 polaridad, 68
 propiedades físicas, 427
- Etanolamina, 652
- Etanotiolato, 456
 de sodio, 642
- Etilcorvinol, 397
- Etenilbenceno, 287
- Eteno. *Vea* Etileno
- Éter
 diarílico, 736
 dietílico, 72-73, 487-488, 625, 628
 espectro de masas, 634f
 fórmula estructural, 18f
 síntesis, 637
 difenílico, 735
 diisopropílico, 641
 dimetílico, 488
 enlace por puente de hidrógeno, 65
 propiedades físicas, 427-428
 síntesis, 637
 etílico. *Vea* Éter dietílico
 metil fenílico, 630
 metil *t*-butílico (MTBE), 72, 574f, 575, 576f, 630
- Éteres, 72-73
 asimétricos, 625
 autooxidación, 641
 como disolventes polares, 627-628, 628f
 complejos
 de éter de corona, 629
 sin electrófilos, 628-629
 de corona, 237, 629-630
 efectos de estabilización sobre los reactivos, 628-630
 espectroscopia, 633-635
 fenílicos, 636, 640
 formación, 487-488, 1117-1118, 1118f
 fragmentación (espectrometría de masas), 549, 552
 metílicos, 1118f
 nomenclatura, 630-633
 no simétricos, 625
 propiedades físicas, 427-428, 625-627, 627f
 reacciones de, 641
 ruptura por ácido bromhídrico y HI, 638-640
 simétricos, 625
 síntesis, 635-638
- Etilacetileno, 388
- Etilaleno, 666
- Etilbenceno, 71, 580-581, 581f, 761-762
- 2-Etilciclohexa-1,3-dieno, 286
- 1-Etilciclopropan-1-ol, 423
- 2-Etil-3,3-dimetiloxetano, 632
- Etilenglicol, 290f, 426, 472

- Etileno (eteno), 8, 70, 84*t*, 85*f*; 281, 388, 448
 calor de combustión, 391
 cicloadiciones [2 + 2], 693, 693*f*, 694*f*
 configuración, 671*f*
 conformaciones, 97-98, 98*f*, 99*f*
 enlace, 46, 46*f*; 55*f*; 56, 282
 estructura 3-D, 50
 estructura de Lewis, 7
 fórmula estructural, 17*t*
 fragmentación, 540
 geometría plana, 51*f*
 HOMO y LUMO, 695, 696*f*
 nomenclatura, 87, 286, 287
 orbitales moleculares, 691*f*
 orbitales pi de, 282-283, 283*f*; 668*f*; 669
 orbitales sigma de, 282
 polimerización por radicales libres, 368
 reacción con butadieno, 691-693
 transición electrónica, 695, 695*f*
 usos de, 93, 290-291, 290
- Etilfenil éter, 640
 Etilmetil éter, 630
 Etilmetilacetileno, 389
 Etilmetilamina, 65, 74
 3-Etil-6-metilnonano, 87
 Etilitio, 448
 4-Etiltio-2-metilpent-2-eno, 642
 Etinilbenceno, 734
 Etilnestradiol, 388-389, 1212
 Etino (acetileno), 71, 388, 389
 Etociclohexano, 635
 3-Etoxi-1,1-dimetilciclohexano, 630
 Etóxido de sodio, 263, 432
 2-Etoxi-etanol, 630
 Exceso enantiomérico (ee), 188-189
 Exérgico (término), 133
 Extremo
 C-terminal, 1172, 1179
 N-terminal, 1172
- F**
 Fármacos sulfa, 897
 Fase estacionaria, 542
 Fenantreno, 729-730
 Fenilacetileno, 389
 Fenilalanina, 713
 Fenilamina (anilina), 734, 762, 874
 1-Fenilbut-2-ino, 735
 2-Fenilciclopenta-1,3-dieno, 287
 Fenilciclopentano, 71
 1-Feniletanol, 469
 Fenilhidracina, 1119-1120
 Feniltiohidantoina, 1176-1177
 Fenilitio, 438
 3-Fenilpentan-3-ol, 444
 Fenol(es), 442, 442*f*, 434
 acidez, 431-434
 en síntesis de éteres, 636
 nomenclatura, 426, 734
 reacciones, 793-796
 solubilidad, 428
 3-Fenoxiciclohexeno, 735
 Fenóxido de sodio, 433
 Fermentación, 430
 FID (decaimiento inductivo libre), 602
 Figura de líneas, 19, 19*t*
 Filtro
 de masa cuadrupolo, 542, 542*f*
 de polarización, 181-182, 181*f*; 182*f*
 Fisostigmina, 1031
 Fluoroetano, 216
 Fluoruro
 de etilo, 221, 222*f*
 de alquilo, 232
 4-(2-fluoroetilheptano), 217
 1-Fluoropropano, 217
 5-Fluorouracilo, 727
 Formaldehído, 8, 453, 472, 811-812
 en síntesis
 de alcoholes, 439, 441
 de alquinos, 397
 formas de resonancia, 15
 momento dipolar, 61
 Formaldimina, 8
 Formalismo, flecha curva, 31
- Formiato de metilo, 1071
 Formilación de Gatterman-Koch, 781-782, 822
 Fórmulas
 empírica, 20-21
 estructura condensada, 17-19, 17*t*-18*t*
 estructurales, 17-20, 17*t*-18*t*
 línea-ángulo, 19, 19*t*
 moleculares, 20-21, 543-546
 Fosfato
 de monometilo, 496
 de trimetilo, 496
 dimetílico, 496
 Fosfoglicéridos, 1208
 Fosfolípidos, 1208-1209
 Fosgeno, 218
 Fotografía, blanco y negro, 794
 Fotonos, 511
 Fotosíntesis, 1097
 Fragmentación, 540, 546-552, 549*f*; 633-634
 Frecuencia, 511
 de resonancia, 563
 Frecuencias
 de estiramiento, 513, 514*t*, 519, 529, 532-534, 533*t*
 de los enlaces carbono-hidrógeno, 520
 Freones, 215, 219
 Fructosa, 109
 anómero, 1108, 1109*f*
 forma hemiacetal cíclica, 1107
 proyección de Fischer, 1098*f*
 reducción, 1113*f*
 Fuente de iones, 540
 Fuerza
 de dispersión de London, 63-64, 64*f*; 221
 dipolo-dipolo, 63
 Fuerzas intermoleculares, 62-66
 Fullerenos, 732-733, 733*f*
 Fumarasa, 309
 Función de onda, 40-42, 41*f*, 43*f*
 Furano(s), 632, 727-728, 728*f*; 1108
 Furanosa, 1107-1108
- G**
 Gafas de sol, 181-182, 182*f*
 Galactitol, 1113
 Galactosa, 205
 Gálico, 456
 Gas
 de petróleo, 93, 94*t*
 de síntesis, 429
 licuado de petróleo (GLP), 93
 natural, 93-95
 licuado, 93
 Gases de efecto invernadero, 95
 Gasohol, 72
 Gasolina, 67, 630
 alcanos en, 93
 de la destilación del petróleo, 94*t*
 oxigenada, 630
 Gauss (unidad), 563
 Gelatina, 1157
 Gentiobiosa, 1132
 Geometría
 (orbitales), 51-55
 tetraédrica, 49, 49*f*; 50*f*
 trans-diaxial, 303-304
 trigonal, 48, 48*f*
 Gliceraldehído
 configuraciones absolutas, 1109
 enantiómeros y sistema D-L, 204
 proyecciones de Fischer de enantiómeros, 197
 Glicéridos, 1201
 Glicina, 1159, 1159*f*
 Glicoles
 formación, 357-358, 360-361
 nomenclatura, 425-426
 ruptura con ácido peryódico de, 492-493
 Glicósidos, 1115-1117, 1115*f*
 GLP (Gas licuado de petróleo), 93
 Glucógeno, 1097, 1136-1137
 β-D-Glucosa, 1127
- Glucosa, 1098
 anómeros, 1108, 1108*f*
 como azúcares diastereoméricos, 205
 D-(+)-glucosa, 204
 forma hemiacetal cíclica, 1105
 oxidada, 1114
 proyecciones de Fischer, 1098*f*
 pura, 206
 Glucósido, 1116
 Glutión, 457
 Golpeteo (combustión), 93
 Grado de sustitución del alquilo, 88
 Grafito, 732, 732*f*
 Grasa saturada, 1203
 Grasas, 1201-1204
 Grubbs, Robert, 370
 Grupo
 3-piridilo, 736
 acilo, 777
 alilo, 287, 671
 amino, 874, 890, 891*f*
 arilo, 735-736
 carbonilo, 73
 adición de iones acetiluro, 396-398, 401, 415, 436
 estructura, 396, 396*f*; 808
 reducción, 449-453
 bencilo, 735
 carboxilo, 73, 1168
 ciano, 75, 983
 diazonio, 906-908
 etilo, 87*f*; 582, 582*f*
 hidrofílico, 1205
 hidrofóbico, 1205
 hidroxilo, 72
 lipofílico, 1205
 metoxilo, 762-763, 772
 orto-Nitrofenol, 736
 orto-tolilo, 735
 prostético, 1188
 Grupos
 activadores, 757
 alcóxido, 762-763
 alquenilo, 286-287
 alquilo
 desdoblamiento espín-espín, 585, 586*f*
 en sustitución electrofílica aromática, 761
 nomenclatura, 70, 70*f*
 butilo, 87, 87*f*
 fenilo, 71, 287, 735-736
 funcionales, 83
 comunes, 69-76
 prioridad en nombres de compuestos, 424*t*
 isobutilo, 87, 87*f*; 88
 isopropilo, 87, 87*f*; 88, 582-583, 583*f*
 metileno, 84, 161
 metilo, 87
 propilo, 87
 protectores, 852-853
 salientes, 228
 aminas, 898-902
 comunes, 238*t*
 efectos sobre las reacciones SN1, 246, 246*f*
 efectos sobre las reacciones SN2, 237-239
sec-butilo, 87, 87*f*
ter-butilo, 87, 87*f*
 vinilo, 287
- H**
 HAB (hidroxianisol butilado), 155
 α-Halo ácido, aminación, 1163
 Haloalcanos, 88-89, 216. *Vea también*
 Alcanos
 Haloetano, 215, 218
 Halogenación de radicales libres. *Vea*
 Halogenación
 Halogenación, 325*t*. *Vea también*
 Bromación; Cloración
 alcanos, 96, 146-151
 alquenos, 344-347, 376-377
 alquinos, 405, 416
 bencenos, 790-791
 cetonas, 1052-1056
- dependencia de la temperatura, 145
 haluros de alquilo, 223
 mecanismo por radicales libres, 130-131
 metano, 145
 selectividad, 146-1581
 Halógenos
 alcanos y, 96
 como sustituyentes orto-, para- directores, 768-770
 elementos de insaturación, 284
 nomenclatura, 88
 Halohidrinás, 347-350
 ciclación promovida por base, 645-647
 formación, 325*f*; 347-349, 394*f*; 377
 Halometanos, 217
 Haluro(s)
 alquilo, *Vea* Haluros de alquilo
 arilo, 215, 246
 de organomagnesio, 437
 dihaluros, 217, 344, 399, 401
 intercambio, 271
 metilo, 217, 221, 221*t*
 primario, 217
 secundario, 217
 terciario, 217
 vinilo, 215, 246, 400
 Haluros
 alílicos, 681-682, 681*f*
 bencílicos, 792, 793*f*
 de ácido (acilo), 454, 984-985
 espectroscopia infrarroja, 992
 hidrólisis, 1008-1009
 de alquilo, 215-276
 comparación de reacciones SN1 y SN2, 252-254
 definición, 215
 estructura, 220-221
 mecanismos E1 y E2, comparación de, 265-266
 nomenclatura, 216-218
 propiedades físicas, 221-223, 222*f*
 reacciones E1, 255-259
 reacciones E2, 261-265
 reacciones SN1, 243-252
 reacciones SN2, 230-242
 reacciones, 228-229
 reducción, 447-449
 regla de Zaitsev, 260-261
 resumen de reacciones, 270-273
 síntesis, 223-227, 503
 usos comunes, 218-220
 de etilo, 221, 222*f*
 de fósforo, 481-482
 de hidrógeno
 adición a alquenos, 326-332
 adición a alquinos, 406-407
 HAPs. *Vea* Hidrocarburos aromáticos polinucleares
 Haz
 de la muestra
 espectroscopia infrarroja, 516-517, 516*f*
 espectroscopia UV, 697
 de referencia
 espectroscopia IR, 516-517, 516*f*
 espectroscopia UV, 697
 hélice α, 1189
 Hemiacetales, 847-850, 1104, 1105*f*
 cíclicos, 1104, 1105*f*
 Hept-1-eno, 299*t*, 682
 Hepta-1,3,5-trieno, 286
 Heptadecano, 84*t*
 Heptan-1-ol, 468
 Heptan-2-ona, 526, 526*f*; 814*f*
 Heptano, 84*t*
 Heteroátomos, 284, 631
 Hex-1-eno, 294, 299*t*, 520, 521*f*
 Hex-2-eno
 catión radical, 549*f*
 espectro de masas, 549*f*
 fórmula de línea-ángulo, 19*t*
 Hexa-1,3,5-trieno, 695, 696*f*
 Hexacloruro de benceno (BHC), 787
 Hexadecano, 84*t*
 Hexan-1-ol, 445, 469
 Hexan-3-ol, 19*t*
 Hexano, 19*t*, 84*t*
 Hexeno, 70, 403
 Hibridación (orbitales atómicos), 46-55

- Hidracinas, 845-847
anhidra, 846
- Hidratación, 66-67, 67f, 325t
alquenos, 332-337, 375, 435
alquinos, 407-410, 416, 822-823
catalizada por un ácido (alquenos), 375
cetonas y aldehídos, 838-840
mecanismo, 333-334
orientación, 334
por oximercuración-desmercuración, 335-337
- Hidrato de metano, 94p, 95
- Hidrazonas, 845
- Hidroboraación, 338
alquenos, 338-344, 375, 435
alquinos, 409-410, 416, 823
- Hidrocarburos, 69-72
aromáticos
(arenos), 83, 83t, 729-731
polinucleares (HAP o PNA), 729-731
clasificación, 83, 83t
espectroscopia IR, 519-523, 521f, 522f
saturados. *Vea* Alcanos
- Hidrocrackeo, 94, 95-96. *Vea también* Craqueo
- Hidrofílico (término), 428
- Hidrofóbico (término), 91, 428
- Hidrogenación catalítica. *Vea* Hidrogenación
- Hidrogenación, 292, 323, 325t, 350-352, 351f, 376
alquenos, 326-332, 374
alquinos, 402-403, 402f, 406-407, 416
calor(es) de, 292, 292f, 294t
cetonas y aldehídos, 855
síntesis de alcoholes, 453
- Hidrógeno(s)
acetilénicos, 572, 572f
e hidrocrackeo, 94-96
en la cloración del propano, 146-149
enolizables, 1045
mástil, 110, 110f, 110k
- Hidrólisis
ácidos carboxílicos, 949, 949f, 956-956
amidas, 1010-1011
aminas, 906-907
derivados de ácido carboxílico, 1008-1012
epóxidos, 357-358, 647-648
nitrilos, 1012
- Hidroperóxido, 641
- Hidroquinona, 426, 794-795
- β -Hidroxi aldehídos y cetonas, 1057-1058, 1067f
- Hidroxianisol butilado, (BHA), 155
- Hidróxido
de potasio, 263
de sodio, 433
- Hidroxilación, 325t, 360-361, 435-436
anti, 377, 648
con tetraóxido de osmio (ácido ósmico), 360, 361
sin, 360-361, 377
- Hidroxilaminas, 845-847, 902
- Hidroximetilacetileno, 389
- Hidruro
de berilio, 48f
de litio y aluminio (LAH), 449-452
- Hiperconjugación, 157, 157f, 245
- Histamina, 872f, 1168
- Hoja plegada, 1189, 1189f
- HOMO. *Vea* Orbital molecular de mayor energía ocupado,
- Homólogos, 84
- Homopolímeros, 1232
- Hormona tiroidea, 181
- Hormonas, 1210-1212
- Hule vulcanizado, 1222
- Indol, 733
- Inducción asimétrica, 351
- Inhibición competitiva, 472
- Inhibidores de radicales, 155-156
- Insaturación, 283-285
- Insaturado (término), 283
- Insecticidas, 219-220
- Insulina bovina, 1174, 1174f
- Integradores, 576-577
- Interacción 1,3-diaxial, 115. *Vea también* tensión estérica (impedimento)
- Interconversión silla-silla, 113f, 114
- Interferograma, 517, 517f, 518f
- Interferómetro, 517, Intermediarios reactivos, 129, 144, 156-162. *Vea también* Radicales libres
- carbaniones, 159-160, 162
carbenos, 161-162
carbocationes, 156-158, 162
radicales libres. *Vea* Radicales libres
- Intermediarios, 142
- Inversión
de la configuración, 241, 241f, 247
de Walden, 241-242
del nitrógeno, 876-877, 876f
- Ion
acetato, 29, 944f
acilio, 780
alcóxido, 397, 431-433, 439, 497, 652, 653
amonio, 25t
arenio, 751, 756-757
bromonio, 344-345, 769
butinuro, 395
carbenio, 156-158
cianuro, 885
cloronio, 344-345
dipolar, 1158
etóxido, 29, 235, 456
fluoruro, 235, 235f, 237
halonio, 344-345, 347-348
hidronio, 11
hidróxido, 229, 240, 651
iminio, 889
mercúrico, 407-408
mercurinio, 335, 356
metansulfonato, 29
metóxido, 233, 261-262
molecular (M⁺), 540
nitronio, 755-756
oxonio, 633-634
ter-butóxido, 235-301
tropilio, 722
yodonio, 344-345
yoduro, 235, 235f
- Iones
acetiluro
adición a grupos carbonilo, 396-398, 401, 415, 436
alquilación, 395-396, 401, 415
formación, 393-394, 414-415
alquinuro, *Vea* Iones acetiluro
aromáticos, 719-724
anulenos y sus iones, 724
iones cicloheptatrienilo, 722-724
iones ciclopentadienilo, 720-721
carbonio, 156-158
cicloheptatrienilo, 722-724
ciclopentadienilo, 720-721
enolato, 1048
adiciones y condensaciones con, 1088-1090
en sustituciones α , 1043-1044
formación y estabilidad, 1046-1047, 1047f
fenóxido, 433, 795-796
metilo, 157, 157f
tiolato, 456, 642
- Ionización, 540
por impacto electrónico, 540
- β -Ionona, 586f
- R. *Vea* bajo Infrarrojo
- IRM. *Vea* Imagen por resonancia magnética
- Isobutano, 17t, 58f
bromación, 223
nomenclatura, 85, 88
- Isobutileno, 284
nomenclatura, 287
polimerización, 365-366
- Isocianato, 1030-1031
- Isómero
E, 288
Z, 288
- Isómeros, 57-59, 169. *Vea también* Enantiómeros: estereoisómeros
cis-trans, 58, 105, 105f, 198-200.
Vea también Isómeros *cis-trans*
diasterómeros, 198-200
cis-trans (geométricos), 58, 199, 200, 287. *Vea también* Diasterómeros
alquenos, 287-288, 295
anillos, 198
cicloalcanos, 105, 105f
enlaces dobles, 198
constitucionales (estructurales), 57, 169, 199
de enlace doble, 293, 294f
de imagen especular. *Vea* Enantiómeros
del butanol, 425
del dibromopentano, 400, 406
del dicloropentano, 400, 401
del heximo, 395, 403
hidroboraación, 410
oxidación con permanganato, 412
ozonólisis, 412
del octeno, 404
del octino, 404
del pentino, 400, 406
oxidación con permanganato, 411-412
ozonólisis, 412
del propanol, 425
estereoisómeros, 169, 199, 200
estructurales, 57, 199. *Vea también* Isómeros constitucionales
geométricos 105. *Vea* Isómeros
cis-trans
nomenclatura, 85-91, 288-289. *Vea también* Nomenclatura
ópticos, 183. *Vea también* Enantiómeros
resumen de tipos de, 199-200
trans, 287
- Isoniazida, 352
- Isopentano, 85, 85f
- Isopreno, 698, 698f, 1214
- Isótopos, 3
comunes, masa de, 543t
picos, uso de, 543-545
- IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), 86
- J**
Jabones, 1204-1207, 1206f
Jalea de petróleo, 94
Joule (unidad), 65
- K**
Ka. *Vea* Constante disociación ácida
Kenr, Stephen, 187
Kepona, 220
Ketamina, 187
Kevlar, 1233
Knowles, William, 351
Kuru, 1192
- L**
L(-)-Serina, 204
Lactamas, 983, 991-992, 992f, 1025-1026
Lactonas
espectroscopia infrarroja, 991-992, 992f
estructura y nomenclatura, 981-982
formación, 1023
Lactosa, 1131
LAH. *Vea* Hidruro de litio y aluminio
Lámpara de carburo, 392
Lámpara de minero, 392
LDA (diisopropilamido de litio), 1047, 1048
Lecitinas, 1209
Levodopa, 351-352
Lewis, G. N., 6
- Lewisita, 455
- Lexan, 1032, 1235
- Ley de Beer, 698
- Lidocaína, 892
- Lindano, 220
- Línea D del sodio, 183
- Lípidos, 1200-1218
ceras, 1200-1201
complejos, 1200, 1201f
detergentes sintéticos, 1207-1208, 1207f
esteroides, 1210-1212
fosfolípidos, 1208-1209
jabones, 1204-1207, 1206f
prostaglandinas, 1213-1214, 1214f
saponificación de grasas y aceites, 1204
sencillos, 1200, 1201f
terpenos, 1214-1217
triglicéridos, 1201-1204
- Lister, Joseph, 429
- Longitud
de enlace, 42
de onda, 511
- Lowry, Thomas, 22
- LSD, 733
- L-Triptófano, 733, 872f
- Lubricantes, 94
- LUMO. *Vea* Orbital molecular de menor energía desocupado
- 2,6-Lutidina, 646
- Luz
azul, 128-129
polarizada en el plano, 181-183
- M**
m/e (razón masa/carga), 539
m/z (razón masa/carga), 539
M⁺ (Ion molecular), 540
Madera, 1097
Malonato de dietilo, 1076
Malta, 430, 1130
Maltosa, 1130-1131
Manitol, 1113
Manteca de cerdo, 1204
Manteca vegetal, 1204
MAO (monoamina oxidasa), 902
Mapa de potencial electrostático (MPE), 10, 61
Margarina, 1204
MCPBA. *Vea* Ácido m-cloroperoxisbenzoico
- Mecanismo(s), 127, 128
concertado, 264, 264f
de adición-eliminación, 783-786, 996
del bencino, 785-786
halogenación por radicales libres, 130-131
Mentol, 252
Mercaptanos, 455-457
2-Mercaptoetanol, 455
Mercurio, 337
Mescalina, 873f
Mesitileno, 735
meso-1,2-Dibromo-1,2-difeniletano, 306
meso-Butano-2,3-diol, 648
meta-Directores, 763
Metaldehído, 812-813
meta-Nitrofenol, 426
Metano, 84t, 85f, 95
ángulo de enlace, 46f
bromación, 145
carga formal, 11
cloración, 129-139, 143-145, 144f
en el gas natural, 94-95
estructura, 96
de Lewis, 7
halogenación, 145
nomenclatura, 87
orbital híbrido, 49, 50f
resistencia relativa y base conjugada, 25t
usos de, 93
Metanol (alcohol metílico), 72, 229, 421, 425, 429
deshidratación bimolecular, 637
en reacciones SN₂, 233

- enlace por puente de hidrógeno, 64f
espectro
 de infrarrojo, 513, 514f
 de RMN de protón, 566f, 568-569, 568f
oxidación, 472
resistencia relativa y base conjugada, 25t
- Metanotiol, 455
Metanotrofos, 49
Metátesis
 cruzada, 371f
 de cierre de anillo, 371f
 de olefinas, 369-372, 369f
 oxidativa, 378
- 4-Metil-1,3-dioxano, 632
Metil(os), 87f
 cetonas, 822-823, 1053-1054
 isopropil cetona, 582-583, 582f
Metilacetileno, 389, 391
Metilación, 898-899
 exhaustiva, 898-899
Metilamina, 74, 495
 enlace por puente de hidrógeno, 64f
 estructura de Lewis, 8
Metilbenceno. *Vea* Tolueno
2-Metilbuta-1,3-dieno, 287, 698, 698f
2-Metilbutano, 190
3-Metilbutan-1-ol, 551f
3-Metilbutan-2-ol, 480
3-Metilbutan-2-ona, 582-583, 582f
(+)-2-Metilbutan-1-ol, 204
2-Metilbut-1-eno, 294t
3-Metilbut-1-eno, 286, 293, 294t, 299t
2-Metilbut-2-eno, 58, 286, 293, 294t
 hidratación, 334
 hidroboración, 339
Metilciclohexano, 113-116, 113f-115f
1-Metilciclohexanol, 486
2-Metilciclohexanol, 19t
1-Metilciclopentanol, 341
1-Metilciclopenteno, 286
 alcoximercuración-desmercuración, 338
 bromación, 349
 espectro IR, 529, 530f
 hidroboración, 342-343
Metilciclopropano, 284
Metileno, 161, 352-353
3-Metilenociclohexeno, 287
3-Metilhexano, 87
3-Metilhexan-3-ol, 442
2-Metilfenol, 426
Metilfenoles, 426
Metiloxirano, 655
Metilitio, 438
(E)-2-Metil-2-nitro-3-feniloxirano, 645
2-Metilpentano, 547-548, 548f
2-Metilpent-1-en-3-ino, 389
4-Metilpent-3-en-2-ona, 819f
4-Metilpirano, 632
2-Metilpropano, 299t
2-Metilpropan-2-ol, 425
2-Metilpropeno, 287, 294f
2-Metiltetrahidrofuran, 646
(S)-2-(Metilitio)butano, 642
1-Metil-1-yodociclohexano, 244
2-Metoxi-3,3-dimetilpentano, 635
Método de Sanger, 1178
Metoxibenceno, 630, 762-763
Metoxietano, 630
3-Metoxifurano, 632
4-Metoxihex-2-ino, 389
Mezclas racémicas (racematos), 187-188.
 Vea también Resolución (de enantiómeros)
- Micelas, 1205
Microfibrillas, 1134
Micrón, 512
Mirceno, 1215
Miscible (término), 428
Misoprostol, 1213
Mitomycin C, 875
MMPP (Monoperoxifitalato de magnesio), 645
- Moléculas
 bicíclicas, 119-121
 estructura y propiedades, 40-79
 formas, 46-50
 orgánicas, 171-171
 policíclicas, 119
 superponibles, 171
 trazado en 3-D, 50
 vibraciones de estiramiento, 513-515
- Molozónido, 363
Momento
 dipolar, 10
 de enlace, 59-60, 60t
 molecular, 61-62, 61f, 62f, 221, 221t
 magnético, 561, 561f
Monoamina oxidasa (MAO), 902
Monocromador, 697, 697f
Monofosfato de adenosina (AMP), 1145
Monómeros, 291, 365, 1222
Monoperoxifitalato de magnesio (MMPP), 645
Monosacáridos, 1098
 acortamiento de la cadena, 1120-1121
 alargamiento de la cadena, 1121-1122
 anómeros, 1108
 azúcares no reductores, 1115-1117
 clasificación, 1099
 configuraciones D y L, 1100-1102
 estructuras cíclicas, 1104-1108
 formación
 de éteres y ésteres, 1117-1119
 de osazona, 1119-1120
 reacciones, 1110-1115, 1122-1124
Monoterpeno, 1215
Morfina, 2, 26, 873f
Mostaza nitrogenada, 234, 644
Movimiento de tijera, 514
MPE (mapa de potencial electrostático), 10
- MTBE. *Vea* Éter metil *t*-butilico
Multiplate, 580
Musculatura, 281
Mutarrotación, 1109-1110, 1109f
m-Xileno, 735
Mylar, 1234
- N**
N,N-Dietil-meta-toluamida, 981
N,N-Dimetilbenzamida, 73
N,N-Dimetilformamida, 994f
N-Acetilglucosamina, 1137
NAD. *Vea* Dinucleótido de nicotinamida adenina
Naftaleno, 718, 729
Nailon, 1027, 1233
Nanotubos, 733, 733f
N-Bromosuccinimida (NBS), 225, 677-678
NBS. *Vea* N-Bromosuccinimida
n-Butilbenceno, 738, 738f
n-Butilitio, 438
Neopentano, 85, 85f
Neutrones, 3
Nexium, 189
n-Hexano, 17t, 520, 521f, 546, 547f
Niacina, 472
Nickel, Raney, 453
Nicotina, 2, 74, 873f
Ninhidrina, 1169-1170
Níquel Raney, 453, 855
Nitrilos, 75, 841, 983-984
 espectroscopia infrarroja, 992
 hidrólisis, 956, 1012
 reacciones con reactivos organometálicos, 1016
 reducción, 918-919
 resumen de la química, 1027-1028
 síntesis, 234, 271
 de cetonas, 826
Nitrobenzoceno, 734
 formación, 755-756
 y sustituyentes meta-directores, 765
2-Nitrofenol, 636
Nitrógeno, 284-285, 544
Nitroglicerina, 495-496
Nitrometano, 14-15
Nitromida, 756
5-Nitro-2-propoxianilina, 756
Nitrotoluenos, 759, 771
Niveles de energía degenerados, 712-713
N-Metilacetamida, 75
- N-Nitrosaminas, 905-906
Nodo, 4, 4f, 41, 41f
Nombres
 comunes, 85
 de alcoholes, 423-426
 sistemáticos, 85-90. *Vea también* Nomenclatura
 triviales, 85
Nomenclatura
 ácidos
 carboxílicos, 937-941, 938t
 dicarboxílicos, 939-941
 alcanos, 85-91
 bicíclicos, 120
 alcoholes, 423-426
 aldehídos, 809-811, 810t
 alquenos, 285-290
 alquinos, 87-89, 87f
 alquinos, 389-390
 aminas, 873-875
 átomos de carbonos asimétricos, 176-180
 cetonas, 808-811
 cicloalcanos, 104
 compuestos que rotan la luz polarizada, 184
 derivados de benceno, 734-736
 éteres, 630-633
 fenoles, 426
 haluros de alquilo, 216-218
 numeración de posición, 286
 reglas de la IUPAC, 85-90
 sistema E-Z, 288-289
 terpenos, 1214-1215
Non-1-eno, 299t
Nonadecano, 84t
Nonano, 84t
Norbornano, 297-298
Norborneno, 343
Norepinefrina, 644, 902
Noyori, Ryoji, 351
Núcleo protegido, 564
Nucleofiliencia, 234-237
 definición, 234
 efectos de los disolventes, 236-237
 impedimento estérico, 235-236
 tendencias, 234-235
Nucleófilo(s), 30, 229
 alcoholes como, 472-475
 comunes, 234t
 efecto
 sobre las reacciones SN2, 233-237
 en las reacciones SN1 frente a SN2, 252
Nucleótidos, 1138
Número
 de octano, 93
 de onda, 512-513
- O**
Objetos quirales, 170, 170f
Oct-1-eno, 299t
Oct-1-ino, 522, 522f
Oct-4-ino, 522, 522f
Octadecano, 84t
Octano, 84t, 102, 518, 518f
Octanoato de arilo, 530
(R)-Octan-2-ol, 483
Olefinas. *Vea* Alquenos
Oligopéptido, 11713
Oligosacáridos, 1134
Olor a zorrillo, 455
OM. *Vea* Orbitales moleculares
Onda continua (CW), 602
Ondas
 estacionarias, 40, 40f
 no estacionarias, 40
Orbital
 molecular
 de antienlace, 43, 43f-45f, 668
 de enlace, 42, 44f, 668-669
 de mayor energía ocupado (HOMO), 692, 693f
 de menor energía desocupado (LUMO), 692, 693f
 de no enlace, 679-680
 s, 41f, 43t
- Orbitales
 atómicos, 3-5, 4f, 5f, 40-42
 energías relativas, 44, 44f
 híbridos, 42, 46-55
 híbridos sp, 47, 47f
 híbridos sp², 48, 48f
 híbridos sp³, 49, 49f, 50f
 propiedades de onda, 40-42
 degenerados, 4, 5f
 moleculares (OM), 42-45
 benceno, 711-714, 712f, 714f
 buta-1,3-dieno, 669-671, 669f
 conservación de la simetría del orbital, 691
 de mayor energía ocupado, 691f, 692
 de menor energía desocupado, 691f, 692
 energías relativas, 44, 44f
 enlace, 42, 43f, 668-669
 etileno, 668-669, 668f
 no enlace, 680
 sistema conjugado, 667-671
 moleculares pi. *Vea* Orbitales moleculares
- Orden
 (de una reacción), 139
 general (de una reacción), 139
Orexina A, 1174
Organohalógenos, 215
Orientación
 de la adición, 326-328
 de la eliminación. *Vea* Regla de Zaitsev
Markovnikov, 327
Zaitsev, 260
orto-Bromofenol, 426
orto-Cresol, 426
orto-Diclorobenceno, 734
orto-Director, 759
orto-Xileno, 575f
Osazona, 1119-1120
Oxalato dimetilico, 1071
Oxanos, 632, 1108
Oxetanos, 632
Oxidación, 435
 ácido crómico, 466-467
 alcoholes, 464t, 466-470, 468t, 502, 820-821
 aldehídos, 854
 alquenos, 355-359
 alquinos, 411-412, 416-417
 aminas, 902-904
 biológica, 471-472
 definición, 464-465
 fenoles, 794-795
 monosacáridos, 1113-1115
 permanganato, 789-790
 Swern, 469-470
- Óxido
 de ciclohexeno, 631
 ciclopenteno, 358, 652
 de etileno, 290f, 445-446, 631, 652
 de propileno, 291f, 357-358
Óxidos de amina, 902
Oxígeno, 284
Oximas, 845
Oximercuración-desmercuración, 335-337, 375, 435
Oxirano, 355, 631, 654. *Vea también* Epóxido(s)
Oxitocina, 1173, 1173f
Oxolanos, 632, 728f, 1108
Ozónido primario, 363
Ozónidos, 363
Ozono, 362-364
Ozonólisis. *Vea también* Ruptura oxidativa
 alquenos, 362
 alquinos, 412, 417
 cetonas y aldehídos, 821-822
 y ruptura con permanganato, comparación, 364-365
- P**
p. o. *Vea* Pureza óptica
Par
 (±). *Vea* Mezclas racémicas
 d.l., 187-188
 solitario, 7-8, 61, 62f

- para-Cresol, 735
 para-Diclorobenceno, 215
 para-Director, 759
 para-Etilfenol, 426
 Parafinas (alcanos), 95. *Vea también*
 Alcanos
 Paraformaldehído, 811-812
 Paraldehído, 812-813
 para-Nitrofenol, 734
 para-Nitrotolueno, 584-585, 585f
 Parsalmida, 388-389
 Paso
 de iniciación, 128-130
 de mayor energía, 144-145
 limitante (determinante) de la rapidez, 144-145
 de propagación, 128, 130-131
 Pasteur, Louis, 207
 Patrón de desdoblamiento, 588
 PCC. *Vea* Clorocromato de piridinio
 Pegamentos, 655-657
 Película de celofán, 1134
 Penicilina G, 981
 Pent-1-eno, 57, 294f
 absorción UV, 697
 calor de hidrogenación, 665
 nomenclatura, 286
 Pent-2-eno, 57
 isómeros, 287
 nomenclatura, 286
 Penta-1,2-dieno, 666
 Penta-1,3-dieno, 665, 697
 Penta-1,4-dieno, 665-666, 697
 Penta-2,3-dieno, 192-193
 Pentadecano, 84f
 Pentan-1-ol, 441
 (R)-Pentan-2-ol, 482
 Pentan-3-ona, 1053
 Pentano, 84f, 85f
 isómeros, 57
 nomenclatura, 85, 87
 Pentano-2,3-diona, 411
 Pentilo, 409
 Péptidos
 análisis del residuo terminal, 1176
 estructura, 1170-1172, 1174-1180, 1175f
 nomenclatura, 1172
 síntesis, 1180-1187
 Perácidos, 643-645
 Permanganato de potasio
 benceno y, 709
 hidroxilación de alquenos, 361
 oxidación, 789-790
 de alcoholes, 469
 de alquinos, 411-412
 ruptura oxidativa, 362, 362f, 364-365, 378, 411-412
 Peroxiácidos (perácidos), 355-356, 359f, 643-645
 Peróxido
 de hidrógeno, 360
 dialquílico, 641
 adición antiMarkovnikov, 328-331
 Pesticidas, 219-220
 PETN (tetranitrato de pentaeritritol), 496
 Petróleo, 94, 311
 pH, 22, 1160
 Pico
 base, 541
 del ion molecular, 541, 542f, 543
 M+1, 543-544, 543f
 M+2, 543-544, 543f
 precursor, 541, 542f, 543
 Pineno, 281
 Piperidina, 74
 Piperizina, 872f
 Piranos, 632, 1108
 Piranosa, 1107-1108
 Pireno, 730
 Piridina, 725, 725f, 893-894
 Piridoxina, 872f
 Pirimidina, 726-727
 Pirrol, 725-726, 726f, 728f
 Plano especular interno, 174-176, 175f, 176f
 Plano nodal, 4
 Planos de simetría especulares, 174-176, 175f, 176f
 Plastificantes, 1238
 Polaridad
 alquenos, 299-300
 de éteres, 626
 enlaces, 9-10, 10f, 59-62
 Polarimetría, 181, 183-184
 Polarímetro, 183-184, 183f, 184f
 Polarizabilidad, 235, 235f, 239
 Poliamidas, 1027, 1233
 Policarbonatos, 1032, 1234-1235
 Policétidos, 1069
 Poliésteres, 1024, 1234
 Poliestireno, 367-368
 Polietileno, 290f, 368
 Polihidroxialdehídos. *Vea* Aldosas
 Polihidroxietonas. *Vea* Cetosas
 Poliinsaturado (término), 1203
 Poliisobutileno, 363
 Polimerización, 291, 1222
 alquenos, 365-369, 376
 aniónica, 638-369, 1228
 catiónica, 365-367, 1226-1227
 crecimiento por pasos, 1232
 por adición, 365
 por metátesis de apertura de anillo, 371f
 por radicales libres, 367-368, 1223-1226
 Polímero
 atáctico, 1229, 1229f
 isotáctico, 1229, 1229f
 sindiotáctico, 1229, 1229f
 Polímeros, 291, 291f, 365, 1222. *Vea también* Polímeros sintéticos
 amorfos, 1237
 de adición, 1222-1228
 (crecimiento de cadena), 291, 291f, 365
 de condensación, 1223
 de crecimiento por pasos. *Vea*
 Polímeros de condensación
 sintéticos, 1222-1239
 caucho, 1231-1232
 clases, 1222-1223
 control estereoquímico de la
 polimerización, 1230
 copolímeros, 1232
 cristalinidad, 1236-1237
 estereoquímica, 1229
 estructura y propiedades, 1236-1238
 plastificantes, 1238
 polimerización aniónica, 1228
 polimerización catiónica, 1226-1227
 polimerización por radicales libres,
 1223-1226
 polímeros de adición, 1223-1228,
 1224f
 polímeros de condensación, 1232-1236
 propiedades térmicas, 1237-1238
 Poliolefinas, 291
 Polipéptido, 1171
 Polipropileno, 291f
 Polisacáridos, 1098, 1134-1137
 Poliuretanos, 1032, 1235-1236
 Polos cruzados (de filtros de polarización), 182, 182f
 Porfobilinógeno, 726
 Posición bencílica, 790
 Posición endo, 686-687f
 Postulado de Hammond, 151-153
 Potasio, 497
 Prilosec, 9
 Principio
 de aufbau, 5
 de exclusión de Pauli, 5
 de incertidumbre de Heisenberg, 3
 Procaína, 760
 Proceso
 bimolecular, 262
 de triolefina de Phillips, 370
 viscoso, 1134
 Producto
 antiMarkovnikov
 a partir de alquenos, 328-331
 a partir de alquinos, 407
 cinético, 675
 de Hofmann, 301-302
 Markovnikov, 327, 406
 termodinámico, 675
 Zaitsev, 266, 301
 Propadieno, 391
 Propan-1-amina, 886f, 887f
 Propan-1-ol, 72
 Propan-2-ol (alcohol isopropílico), 18f, 72, 291f, 421, 430-431
 deshidratación bimolecular, 637
 esterificación de Fischer, 493-494
 proyecciones de Fischer, 196
 Propanal, 73
 Propano, 84f, 85f, 99f
 bromación, 150-151, 150f, 151f
 cloración, 146-148, 147f, 149f, 223
 conformaciones, 99, 100f
 nomenclatura, 87
 propiedades físicas, 427
 saturación, 283
 usos de, 93
 Propano-1,2-diol, 196, 425, 426
 (R)-propano-1,2-diol, 195
 Propeno (propileno) 291, 291f, 294f, 296, 299, 299f
 elemento de insaturación, 283
 epoxidación, 356
 halogenación, 345, 347
 hidratación, 333, 335-337
 nomenclatura, 286-287
 Propilamina, 65
 Propilenglicol, 291f, 426
 Propileno. *Vea* Propeno
 Propilo(s), 87
 Propino, 71, 389, 984
 Propiofenona, 444
 Propionitrilo, 75
 Prostaglandinas, 1213-1214, 1214f
 Protección magnética, 564-566
 Proteínas, 75, 456, 1153, 1171
 chaperonas, 1193
 clasificación, 1188-1189
 completas, 1157
 conjugadas, 1188, 1188f
 desnaturalización reversible e irreversible, 1191-1192
 enfermedades priónicas, 1192-1193
 espectrometría de masas y, 540
 estereoquímica, 1154f
 estructura, 1153f, 1154-1158
 fibrosas, 1188
 funciones, 1154f
 globulares, 1188
 incompletas, 1157
 niveles de estructura, 1188-1191
 priónicas, 1192
 sencillas, 1188
 Protón
 desprotegido, 565
 protegido, 564, 564f, 565f
 Protonación de alcoholes, 476
 Protones, 3
 acoplados magnéticamente, 578
 aromáticos, 570-571, 571f
 de aldehído
 desplazamiento químico, 603-604, 603f
 efectos de desprotección, 572, 572f
 del N-H, 594-595, 595f
 desacoplamiento, 605-606, 605f, 606f
 diastereotópicos, 591-592, 592f
 efectos de desprotección, 570-573
 estados de espín, 562-563, 563f
 experimentalmente equivalentes, 575
 hidroxilo, 593, 594f
 intercambio de, 593-594, 594f
 químicamente equivalentes, 574
 no equivalencia estereoquímica, 590-592
 protección magnética, 564-565, 564f, 565f
 químicamente equivalentes, 574
 vinilo
 constante de acoplamiento, 585, 586f
 desdoblamiento complejo, 587-589, 588f
 efectos de desprotección, 570-571, 570f, 572f
 Proyección
 de Fischer, 193-198, 1098
 configuraciones asignadas (R) y (S), 197
 dibujadas, 193-195, 194f
 imágenes especulares dibujadas de, 195-197
 resumen, 198
 de Haworth, 1105
 de Newman, 97-98, 97f
 Prueba
 de Lucas, 479
 de Tollens, 854, 1114-1115
 del yodoformo, 1054
 quiral, 186
 Puntos de
 ebullición, *Vea también* compuestos
 específicos: alcanos
 comparación de éteres, alcoholes y
 aminas, 878f
 de éteres, 626, 626f
 haluros de alquilo, 221
 de fusión. *Vea* los compuestos específicos: alcanos
 Pureza óptica (p. o.), 188-189
 Purina, 727, 733
 Púrpura de Ruhemann, 1169-1170
- Q**
 Queroseno, 93, 94f
 Química
 inorgánica, 1
 orgánica, orígenes, 1-2
 Quinina, 58, 733
 Quinolina, 733
 Quinona, 794-795
 Quiralidad, 170-174
 compuestos sin átomos asimétricos, 191-193
 de los isómeros *cis-trans* del 1,2-dibromociclohexano, 189, 191
 isómero meso, 201
 sistemas conformacionalmente móviles, 189-191
 Quitina, 1137
- R**
 Racemasas, 1155
 Racemización, 247-248, 248f
 Radical metilo, 159, 159f
 Radicales
 alílicos,
 bromación, 676-677
 configuraciones, 680-681
 estabilidad, 676-677
 estructura, 680-681, 680k
 orbitales moleculares, 678-680, 679f
 hidroxilo, 132
 libres, 158-159, 159f, 162
 estabilidades, 147-151, 158-159
 hidroxilo, 132
 inhibidores de, 155-156
 Rapidez de reacción, 139
 dependencia de la temperatura, 141-142
 reacciones multipasos, 144-145
 Rayón, 1097, 1134
 Razón
 giromagnética, 563, 604
 masa/carga (m/z)(m/e), 539
 Reacción
 bimolecular, 230
 concertada, 230, 645
 de Diels-Alder, 682-694, 683f
 cicloadición [2 + 2] "prohibida", 692-693
 conservación de la simetría orbital, 691-692
 inducción fotoquímica de las
 cicloadiciones, 693-694
 mecanismo, 682-683
 reactivos no simétricos, 688-690
 requerimientos del estado de transición, 684-688, 685f
 un ejemplo de reacción pericíclica, 692-693
 de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ), 1057, 1163

- de Michael, 1081-1084
 de NBS, 677-678
 de Sandmeyer, 907
 de Simmons-Smith, 353
 de Stork, 1051
 de varios pasos, 144-145
 de Wittig, 317, 834-838
 del haloformo, 1053-1054
E1
 cinética, 255-256
 deshidratación de alcoholes, 485, 485f
 energética, 257-258, 257f
 mecanismo, 255-256
 orbitales, 257
 predicción, 267-269
 reacción SN1 y, 256-257
 reordenamiento, 258
 y reacciones E2, comparadas, 265-266
 en cadena, 128
 por radicales libres, 128-132, 153-155
 endotérmica, 135, 136-137
 exotérmica, 135-137
Reacciones
 con permanganato. *Vea* Permanganato de potasio
 de Grignard, 439-440, 446, 654-655
 de intercambio de halógenos, 232
 de terminación (pasos), 128, 131-132
E2, 261-265
 desbromación y dibromuro vecinal, 306-307
 en sistemas ciclohexano, 303-304
 estereoquímica, 264-265
 mecanismo, 262
 mezclas de productos, 263
 predicción, 267-269
 reacción E1 vs., 265-266
 reactividad de sustrato, 263
 síntesis de alquenos, 300-303
 estereoespecíficas, 242, 265, 343
 favorables (cuesta abajo), 133
 pericíclicas, 691-693
 permitidas por simetría, 692, 693f
 prohibidas por simetría, 692-693, 693f
 químicas, 127-128, *Vea también*
 Adición; Eliminación;
 Sustitución
 calor de. *Vea* Calor de reacción
 carbocatión, 259
 cinética y ecuación de rapidez, 139-141
 cloración, 127-128, 137-139
 concertada, 230, 645
 constantes de equilibrio, 132-134
 endotérmica, 135
 energía de activación, 141-142
 energía libre, 132-134
 entalpía, 135-137
 entropía, 135-136
 estados de transición, 142-143
 estereoespecífico, 242, 265, 343
 exotérmica, 135
 favorable (cuesta abajo), 133
 halogenación, 145-151
 inhibidores radicales, 155-156
 intermediarios reactivos, 129, 144, 156-162
 multipasos, rapidez de, 144-145
 postulado de Hammond, 151-153
 rapidez, 139-142
 reacciones en cadena de radicales libres, 128-32, 153-155
 simetría permitida, 691f, 692
 simetría prohibida, 692-693, 693f
 terminación, 131-132
SN1, 243-252
 desplazamiento de hidruro, 249-250
 desplazamiento de metilo, 251-252
 efectos de los sustituyentes, 245-246
 efectos del disolvente, 247
 efectos del grupo saliente, 246
 estereoquímica, 247-249
 mecanismo, 244
 predicción, 267-269
 racemización, 247-248, 248f
 reordenamientos, 249-252
 y reacciones SN2, comparación, 244-245, 245f, 252-254
SN2, 229-242
 efectos del disolvente, 236-237
 efectos del grupo saliente, 237-239
 estereoquímica, 241-242
 factores que afectan, 233-237
 generalidad, 231-233
 haluros alílicos, 681-682
 impedimento estérico, 235-236, 239-240
 mecanismo, 230
 predicción de las sustituciones, 267-269
 reacción SN1, comparación con, 252-254
 reactividad del sustrato, 237-240
 resumen, 231-232
 tosílitos, 681-682
Reactivos. Vea Sustrato(s)
 ácido crómico, 466-467
 de Collins, 469
 de Gilman, 447
 de Grignard, 272, 437-438, 453
 carboxilación, 956
 complejos con éteres, 628, 628f
 de hidruro, 449, 454-455
 de Jones, 469
 de Lucas, 478-479
 de organocúpricos, 272, 447
 de organolitio, 272, 438, 654-655, 825
 de resolución, 207
 haluros de alquilo en, 218
 organometálicos, 272, 436-438
 adiciones a compuestos carbonílicos, 436-438
 reacciones laterales en la síntesis de alcoholes, 447-449
 para la conversión alcohol-haluro de alquilo, 483r
Reducción, 454, 503
 ácidos carboxílicos, 965-966
 alcoholes, 464r, 475-476
 aldehídos, 855-857
 alquinos, 317, 403-404, 415-416
 cetonas, 855-857
 con metal-amoniaco, 403-405
 de Birch, 787-789
 de Clemmensen, 780-781, 856
 de Wolff-Kishner, 856-857
 definición, 464-465
 derivados de ácido carboxílico, 1013-1015
 formación de aminas primarias, 918-920
 grupo carbonilo, 449-453
 haluros de alquilo, 273, 447-449
 monosacáridos, 1112-1113
Región
 de huella digital, 515
 infrarroja, 512-513
Regioquímica, 326-328
Regioselectiva (término), 332
Regla
 2n, 200
 de Bredt, 297-298
 de Hückel, 716-719
 de Hund, 6, 715
 de Markovnikov, 327-328, 348-349, 349f
 de Saytzeff. *Vea* Regla de Zaitsev
 de Zaitsev, 260-261, 266, 293
 del octeto, 6-7
 del polígono, 715, 715f
 endo, 686-687
 N+1, 580
Reglas
 de la IUPAC, 85-90, 97n. *Vea también* Nomenclatura
 de Woodward-Fieser, 699
 de Woodward-Hoffmann, 691
Rendimiento
 cuántico, 128
 de enodios, 1111-1112
 de Hofmann, 921-923
 de McLafferty
 aldehídos, 816-817, 816f-817f
 cetonas, 816-817
 mecanismo, 817f
 en síntesis de alquinos, 400
 enediol, 1111-1112
 hidratación de alquenos, 334
 pinacólico, 491-492
 reacciones
 E1 y E2, 266
 SN1 frente a SN2, 253-254
 SN1, 249-252
Residuo, 1171
 de ácido cisteico, 1174, 1175f
Resolución
 (de enantiómeros), 206-209
 cromatográfica, 208, 209f
 química, 207, 208f
 enzimática, 1167, 1167f
Resonancia, 13-17
 contribuidores principal y minoritario, 14-16
 estructuras (formas), 13
 híbridos, 13-14
 magnética, 510, 516-617
 trazado de estructuras, 15-16
Resorcinol, 426
Resumen de adiciones nucleofílicas, 455
Retención de la configuración, 247
Retinol, 1216
Reversibilidad microscópica, principio de, 332-333
RMN. Vea Espectroscopia de resonancia magnética nuclear
 de protón, 561
Rodopsina, 169
Rotación
 alrededor de un enlace. *Vea* Conformaciones
 de la luz polarizada, 183-185
 específica (α), 184-185
Ruptura
 ácido peryódico, 492-493, 1128-1129
 éteres, 633-634, 634
 heterolítica (iónica), 136-137
 homolítica (radical), 13-137, 138r
 iónica, 136-137
 oxidativa. *Vea también* Ozonólisis
 alquenos, 325t, 362-365, 378
 alquinos, 412, 417
 radical, 135-137, 138r
 α , 633-634, 634f
S
 Sacarosa, 1098, 1132-1133
 Sal de iminio, 914
 Sales, 946-948
 ácidas, 946-948
 de amina(s), 882-885
 de amonio, 873, 882
 cuaternario, 873, 876, 884
 de arendiazonio, 906
 de diazonio, 904-905, 909-910
 de sulfonio, 643-644
SAM (S-adenosilmetionina), 644
Saponificación, 1009, 1204
Sarín, 1031
Saturado (término), 83, 283
Schrock, Richard, 370
 β -Selimeno, 1215
Semicarbazonas, 845
Serie homóloga, 84
Serotonina, 9021
Sesquiterpenos, 1215
Sevin, 1030-1031
Simetría, planos especulares de, 174-176
Síntesis
 biomimética, 1162
 con el éster
 acetoacético, 1079-1080
 malónico, 1076-1078
 de benceno, 756-757
 de Gabriel
 de aminas, 916-917
 éster malónico, 1163-1165
 de Kiliani-Fischer, 1121-1122
 de péptidos
 en disolución, 1181-1183
 en fase sólida, 1183-1187
 de Strecker, 1165-1166
 de Williamson de éteres, 271, 497-498, 504, 635-636, 642, 645-646
 de β -dicarbonílicos, 1074-1075
 enantioselectivas, 351
 orgánicas, 368-369, 372-374
Sistema
 alcóxalcano, 630
 alquil alquil éter, 630
 conjugados, 511, 694-700
 adición de ácido bromhídrico al buta-1,3-dieno, 674-676
 adiciones 1,2 y 1,4 a dienos, 672-673
 cationes alílicos, 671-672
 orbitales moleculares, 67-671
 D-L, 204, 1100
 E-Z (nomenclatura), 288-389
Sitio activo, 1190
Sodio, 497
Solubilidad(es)
 alcoholes, 428, 428r
 efectos de la polaridad sobre, 66-69
Solutos
 no polares, 67, 67f, 68, 68f
 polares, 66-67, 67f
Solvólisis, 243
Sorbitol, 1112-1113
Succinimida, 678
Sulfonamidas, 897-898
Sulfonas, 642
Sulfóxido dimetilico (DMSO), 466-470
Sulfóxidos, 642
Sulfuros, 642-644
 de etil propilo, 642
 de metil fenilo, 642
 dimetilico, 642-643
Superpegamento, 368-369
Sustancias ópticamente activas, 183
Sustitución(es), 129, 323. *Vea también* Reacciones SN1; Reacciones SN2
 α , 1043
 alcoholes, 464r
 compuestos aromáticos, 751-752
 efecto sobre la basicidad de las aminas, 881
 electrofílicas aromáticas, 751-752, 795-796
 arilaminas, 890-892
 piridina, 892-893
 en alfa (α), 1043
 estabilidad de los alquenos, 292-295
 haluros de alquilo, 228-229, 239-240, 239r, 434-435
 nucleofílica, 228
 acilo, 895-897, 958-960, 996-1004, 1004f
 aromática, 782-786, 893-894
 de primer orden. *Vea* Reacciones SN1
 de segundo orden. *Vea* Reacciones SN2
 resumen, 254, 270-271
 nucleofílicas en el grupo acilo, 895-897, 958-960, 996-1004, 1004f
 espectroscopia, 989-996
 estabilización por resonancia, 997-999
 estructura y nomenclatura, 981-986, 986t
 propiedades físicas, 987-989, 987f
 reacciones con reactivos organometálicos, 1015-1016
 reducción, 1013-1015
 resumen de la química, 1017-1028
 tioésteres, 1028-1029
 transesterificación, 1005-1008
 predicción, 267-270
Sustituidos, 944-945, 945r
 síntesis, 502, 954-958, 968-969
Sustituyentes, 84
 alquenos, 286-287
 cis, 105
 complejos, 90
 efectos sobre las reacciones SN1, 245-246
 hidroxí, 424
 nomenclatura y, 86-88
 sustitución aromática, 761-773
 trans, 105

Sustrato(s), 229

Efectos

en las reacciones E1 y E2, 266
en las reacciones SN1 frente a SN2, 253

en las reacciones SN2, 237-240
reactividad en la reacción E2, 253

T

Tamices moleculares, 962

Tautomerismo, 408, 1045

ceto-enol, 1044-1045
catalizado por base, 409-410, 1044-1045
catalizado por ácido, 408-409, 1045

t-Butóxido de potasio, 432

TCDD. *Vea* 2,3,7,8-

Tetraclorodibenzodioxina

Temblor ovino, 1192

Temperatura

de fusión cristalina, 1237

de transición vítrea, 1237

Tensión

de anillo

cicloalcanos, 105-109, 107*t*

ciclobutano, 106, 106*f*, 107*t*

ciclopropano, 107, 107*t*

mediciones, 106

de Baeyer, 106, 106*f*

estérica (impedimento), 101-102
efectos sobre la nucleofilicidad, 235-236

en reacciones SN2, 239-240

interacción 1,3-diaxial, 115

torsional, 98, 106, 106*f*, 107, 108*f*

Teoría de repulsión de pares de electrones
en la capa de valencia (RPECV), 46, 63

ter-Butilbenceno, 734

Termodinámica, 127-128, 132

Terpenoides, 1217

Terpenos, 650, 1214-1217

características y nomenclatura, 1214*f*

clasificación, 1215-1217

terpenoides, 1217

Tesla (unidad), 563

Testosterona, 1211

2,3,7,8-Tetraclorodibenzodioxina
(TCDD), 632-633

Tetracloruro de carbono, 217-218

fuerza de dispersión de London, 63

momento dipolar molecular, 61*f*

Tetradecano, 84*t*

Tetraeno, 286

Tetrafluoretileno (TFE), 215

Tetraháluro de carbono, 217

Tetrahidrofurano (THF), 628

hidroboración, 339

nomenclatura, 632

Tetrahidropirano (THP), 632

Tetrametilsilano (TMS), 567

Tetranitrato de pentaeritritol (PETN), 496

TF (Transformada de Fourier), 602

TFE (tetrafluoretileno), 215

TF-IR. *Vea* Espectrofotómetro infrarrojo

con transformada de Fourier

THF (tetrahidrofurano), 628

THP (tetrahidropirano), 632

Tiempos de relajación, 612

Timerosal, 947

Timina, 1143

Tinactin, 650

Tioésteres, 1028-1029

Tioéteres, 642-644

Tiofeno, 728, 728*f*

Tioles, 455-457

Tiroxina, 215

TME (encefalopatía transmisible), 1192

TMS (tetrametilsilano), 567

TNT (trinitrotolueno), 496

Tolueno (metilbenceno), 71

espectro de RMN de protón, 571, 571*f*

nitricación, 759-761

nomenclatura, 734

yodación, 752

Tosilación, 464*t*, 473-475, 503-504

Tosilatos, 681-682

de (S)-2-butilo, 474

de alquilo, 474

trans-1,2-Epoxi-4-metilciclohexano, 631

trans-1-cloro-2-metoxiciclobutano, 630

trans-1-Cloro-3-metilciclopentano, 216

trans-2-Bromociclohexan-1-ol, 423

trans-2-Metoxi-3-metiloxirano, 631

trans-2-Metoxiciclopentanol, 649, 652

Transaminación, 1162

Transaminasas, 1162

trans-But-2-eno, 294*t*, 299*t*, 648

trans-Ciclodeceno, 71

trans-Ciclooctano, 192, 192*f*

trans-Ciclopentano-1,2-diol, 358, 425, 652

Transesterificación, 1005-1008

Transferencia del grupo acilo, 996

Transformada de Fourier (TF), 602

Transiciones electrónicas, 695-697, 818-

819, 819*f*

trans-Pent-2-en-1-ol, 424

trans-Pent-2-eno, 665

trans-Penta-1,3-dieno, 666

Traslape

constructivo, 42, 43*f*, 668

destrutivo, 42, 43*f*, 668

secundario, 686, 687*f*

sigma, 44-45

Triacotano, 84*t*

Triángulo de Pascal, 580

Tribromoetano, 161

1,1,2-Tribromoetano, 578-579, 579*f*, 580*f*

Tribromuro de fósforo, 1057

Tricloroacetaldehído, 839-840

1,1,1-Tricloroetano, 215

1,2,2-Tricloropropano, 604-606, 604*f*, 605*f*

Tridecano, 84*d*

Trieno, 286

Trietilamina, 74, 301

Trifluoruro de boro, 366, 629

Trifosfato de adenosina (ATP), 1146

Triglicéridos, 1201-1204

Trihaluros de fósforo, 481-482

Trimetilamina, 65, 876

1,2,2-Trimetilaziridina, 877

Trinitrato de glicerilo, 495-496

1-3-5-Trinitrobenceno, 735

Trinitrotolueno (TNT), 496

Trioxano, 811-812

Trióxido de azufre, 755

TSE (encefalopatía espongiforme trans-
misible), 1192

U

Ubiquinona, 795

Ultrasist, 760

Undecano, 84*t*

Unión Internacional de Química Pura y
Aplicada (IUPAC), 86

Uniones disulfuro (puentes), 1172-1174, 1175*f*

Urea, 1, 1030

Uretano, 1235

UV. *Vea* Absorción ultravioleta

V

Valencia (término), 9

δ -Valerolactona, 609-610, 609*f*

Vibraciones, 513-516

de enlaces

activas en el infrarrojo (IR), 515

inactivas en el infrarrojo (IR), 515-516

de flexión, 514-515, 514*f*

Vida media, 3

Vinagre, 949

Vinilbenceno. *Vea* Estireno

3-Vinilhexa-1,5-dieno, 287

Vinilitio, 438

Vitalismo, 1

Vitaminas, 69

A, 1216

B12, 158

C, 2, 156

D, 691

E, 156

Vulcanización, 1231, 1231*f*

X

Xilenos, 770-771

Y

Yodación

benceno, 754-755, 755*f*

tolueno, 752

Yodobenceno, 755

2-Yodobutano, 217

Yodociclohexano, 216

Yodohidrina, 348

Yodometano, 229

3-(Yodometil)pentano, 217

Yoduro

de alquilo, 232

de etilo, 222*f*

de litio, 628*f*

de metilmagnesio, 437

de metilo, 229, 230*f*

de n-propilo, 588-589, 589*f*

de trimetilsulfonio, 643

Z

Zinc, 306

Zwitterion, 1158

Valores comunes de desplazamientos químicos en RMN de protón

Tipo de protón		δ aproximado
alcano	$(-\text{CH}_3)$	metilo 0.9
	$(-\text{CH}_2-)$	metileno 1.3
	$(-\text{CH}-)$	metino 1.4
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	metil cetona 2.1
	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	acetilénico 2.5
	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{X}$ (X = halógeno, $-\text{O}-$)	3–4
	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$	vinilo 5–6
	$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	alílico 1.7
	$\text{Ph}-\text{H}$	aromático 7.2
	$\text{Ph}-\text{CH}_3$	benfílico 2.3
	$\text{R}-\text{CHO}$	aldehído 9–10
	$\text{R}-\text{COOH}$	ácido 10–12
	$\text{R}-\text{OH}$	alcohol variable, alrededor de 2–5
	$\text{Ar}-\text{OH}$	fenol variable, alrededor de 4–7
	$\text{R}-\text{NH}_2$	amina variable, alrededor de 1.5–4

Estos valores son aproximados, debido a que todos los desplazamientos químicos son afectados por los sustituyentes vecinos. Los números dados aquí asumen que los grupos alquilo son los únicos sustituyentes adicionales presentes. En el Apéndice 1 aparece una tabla más completa de los desplazamientos químicos.

Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales

Grupo funcional	Nombre como grupo principal	Nombre como sustituyente
<i>Grupos principales en orden de prioridad decreciente</i>		
ácidos carboxílicos	ácido -oico	carboxi
ésteres	-oato	alcoxycarbonilo
amidas	-amida	amido
nitrilos	-nitrilo	ciano
aldehídos	-al	formilo
cetonas	-ona	oxo
alcoholes	-ol	hidroxi
aminas	-amina	amino
alquenos	-eno	alquenoilo
alquinos	-ino	alquinoilo
alcanos	-ano	alquilo
éteres		alcoxi
haluros		halo

Valores comunes de las frecuencias de estiramiento en el IR

Frecuencia (cm^{-1})	Grupo funcional		Comentarios
3300	alcohol amina, amida alquino	$\text{O}-\text{H}$ $\text{N}-\text{H}$ $\equiv\text{C}-\text{H}$	siempre ancha puede ser ancha, aguda o ancha con picos siempre aguda, por lo general intensa
3000	alcano alqueno ácido	$-\text{C}-\text{H}$ $=\text{C}-\text{H}$ $\text{O}-\text{H}$	justo debajo de 3000 cm^{-1} justo arriba de 3000 cm^{-1} muy ancha, $2500\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$
2200	alquino nitrilo	$-\text{C}\equiv\text{C}-$ $-\text{C}\equiv\text{N}$	justo debajo de 2200 cm^{-1} justo arriba de 2200 cm^{-1}
1710 (muy intenso)	carbonilo	$>\text{C}=\text{O}$	cetonas, ácido alrededor de 1710 cm^{-1} aldehídos alrededor de 1725 cm^{-1} éster a frecuencias mayores, alrededor de 1735 cm^{-1} la conjugación disminuye la frecuencia amidas a frecuencias menores, alrededor de 1650 cm^{-1}
1660	alqueno imina amida	$>\text{C}=\text{C}<$ $>\text{C}=\text{N}<$ $>\text{C}=\text{O}$	la conjugación disminuye la frecuencia $\text{C}=\text{C}$ aromático alrededor de 1600 cm^{-1} más intensa que el $\text{C}=\text{C}$ más intensa que el $\text{C}=\text{C}$ (vea arriba)

Los éteres, ésteres y alcoholes también muestran un estiramiento del $\text{C}-\text{O}$ entre 1000 y 1200 cm^{-1} .

QUÍMICA ORGÁNICA

7ª edición

La definición moderna de química orgánica es: *la química de los compuestos del carbono*. ¿Qué tiene de especial el carbono que toda una rama de la química se dedica a estudiar sus compuestos? A diferencia de la mayoría de los demás elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una amplia gama de elementos. La gran diversidad de compuestos del carbono que puede formarse representa la base de la vida en la Tierra.

Para su estudio, este texto, organizado en dos tomos, presenta las técnicas más modernas y ofrece una gran variedad de elementos didácticos que resaltan los conceptos clave para una mejor comprensión de éste y otros temas.

El libro mantiene la organización tradicional, que se concentra en un grupo funcional, mientras compara y contrasta la reactividad de los diferentes grupos funcionales; asimismo, hace énfasis en los principios usados para predecir mecanismos. Esto demuestra que la mayor parte de la química orgánica consiste en unos cuantos principios básicos y muchas extensiones y aplicaciones de ellos.

Esta séptima edición incorpora términos de la nomenclatura de la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), así como la nomenclatura común.

En la obra se han resaltado hechos y principios importantes que deben aprenderse para una mejor comprensión de los conceptos. Entre los elementos didácticos se han incorporado mecanismos clave, numerosos consejos para resolver problemas y una gran cantidad de ejercicios.



PEARSON

Para mayor información visite:
www.pearsoneducacion.net/wade

Visítenos en:
www.pearsoneducacion.net

ISBN 978-607-32-0793-5



9 786073 207935